

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2025

УДК 618.146-006.6-084(075.8)

ББК 57.15я73

М42

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 18.12.2024 г., протокол № 4

Авторы: д-р мед. наук, доц., проф. каф. онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки Т. М. Литвинова; канд. мед. наук, доц., зав. каф. онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки А. Г. Жуковец; д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии П. С. Русакевич; д-р мед. наук, проф., начальник образовательного центра Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова И. А. Косенко; канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки С. Е. Шелкович

Рецензенты: канд. мед. наук, гл. онколог г. Минска, гл. врач Минского городского клинического онкологического центра В. А. Кондратович; каф. акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета

Медицинская профилактика рака шейки матки : учебно-методическое пособие / Т. М. Литвинова, А. Г. Жуковец, П. С. Русакевич [и др.]. – Минск : БГМУ, 2025. – 70 с.

ISBN 978-985-21-1783-8.

Изложены эпидемиология, этиология, патогенез, клинические данные, современные методы диагностики и лечения рака шейки матки. Особое внимание уделено методам медицинской профилактики: первичной, вторичной и третичной с подробным описанием вакцин, широко используемых в настоящее время во многих странах для предотвращения возникновения предраковых заболеваний и рака.

Предназначено для студентов 6-го курса лечебного, педиатрического факультетов, а также для врачей-интернов, будущих акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров и инфекционистов.

УДК 618.146-006.6-084(075.8)

ББК 57.15я73

ISBN 978-985-21-1783-8

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятия: 6 ч.

Рак шейки матки (РШМ) по данным «GLOBOCAN-2022» входит в десятку наиболее часто встречающихся у женщин злокачественных новообразований, занимая в мире 5-е место и 8-е — в Беларуси. Несмотря на существенное снижение показателей заболеваемости на 78,0 % и смертности на 72,0 % от РШМ в тех странах, где с 50-х гг. прошлого столетия был налажен популяционный скрининг, а с 2006 г. начата вакцинация девочек 9–14 лет, величина этих эпидемиологических показателей в мире остается высокой и соответственно равной 14,1 ‰ и 7,1 ‰, достигая в некоторых странах таких высоких величин, как 95,9 ‰ и 64,3 ‰.

В Беларуси за последние 10 лет заболеваемость и смертность от РШМ не претерпела существенных изменений и составила соответственно по данным «GLOBOCAN-2022» в 2022 г. 9,3 ‰ и 4,4 ‰. Первая величина в 4,4 раза выше, чем в Йемене и в 1,5 раза ниже, чем в мире, вторая — в 4,0 раза выше, чем в Швейцарии и в 1,5 раза ниже, чем в мире. Среди 185 стран Республика Беларусь по показателю заболеваемости занимает 130-е место, а смертности — 129-е. В стране за последние 10 лет эти величины не претерпели существенных изменений, что связано с тремя факторами:

1) отсутствием у врачей современных клинических знаний по диагностике РШМ;

2) появлением в стране только в апреле 2023 г. окончательного варианта приказа Министерства здравоохранения № 485 «О порядке проведения скрининга рака шейки матки»;

3) отсутствием государственной программы в Республике Беларусь о всеобщей вакцинации девочек 9–14 лет и женщин до 45 лет.

Все перечисленное выше и явилось причиной диагностики в Беларуси у 40–50 % женщин РШМ III–IV стадий, что сказалось на 5-летней выживаемости, равной в целом по группе 63,9 %.

Цель занятия: приобретение студентами 6-го курса — будущими врачами — акушерами-гинекологами — современных знаний о РШМ, включающих эпидемиологию, этиологию, патогенез, клинические данные, диагностику, результаты лечения и методы первичной, вторичной и третичной медицинской профилактики, обратив особое внимание на вакцинацию, как один из основных методов, позволяющих предотвратить развитие РШМ, вызванного высокоонкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ).

Задачи занятия:

1) повторить анатомию женских половых органов и гистологическое строение экзо- и эндоцервикса;

2) изучить эпидемиологию РШМ в мире по данным «GLOBOCAN-22» и по Белорусскому канцер-реgistру (БКР-2023 г.);

3) познакомить с новыми данными по этиологии и патогенезу опухоли;

4) изучить современные особенности клиники эндофитной формы РШМ;

5) познакомить с современными методами диагностики опухоли;

6) повторить имеющиеся методы специального лечения РШМ и изучить современные;

7) повторить имеющиеся в стране дополнительные методы первичной профилактики, характерные для всех опухолей;

8) познакомить с первичной профилактикой РШМ и изучить один из основных методов — вакцинацию;

9) познакомить с вторичной профилактикой РШМ, изучить методы популяционного скрининга и их эффективность в различных странах;

10) повторить третичную профилактику РШМ, изучить ее новую стратегию и значимость для профилактики рецидивов и метастазов, а также полинеоплазий.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения изучаемой темы студент должен повторить:

– из нормальной и топографической анатомии: строение женских половых органов, обратив особое внимание на особенности строения шейки матки;

– гистологии и патологической анатомии: гистологическое строение многослойного плоского эпителия (МПЭ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ), выстилающих экзо- и эндоцервикс в норме и при наличии в них фоновых и предраковых заболеваний шейки матки;

– гинекологии: методы диагностики (инструментальные и лабораторные) фоновых и предраковых заболеваний шейки матки;

– онкологии: особенности известных методов обследования пациентов, используемых для диагностики предрака и РШМ: УЗИ и ЦДК, онкомаркеры, МРТ и КТ малого таза и ПЭТ/КТ.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Характеристика (анатомическая и гистологическая) шейки матки: ее экзо- и эндоцервикса.

2. Заболевания шейки матки, на фоне которых в ней могут развиваться предраковые и злокачественные процессы.

3. Характеристика эпидемиологических показателей, таких как заболеваемость, смертность, выживаемость и одногодичная летальность.

4. Патогенез и его характеристика при фоновых гинекологических заболеваниях.

5. Классификации, используемые в гинекологии для фоновых и предраковых заболеваний.

6. Методы исследования пациентов с фоновыми и предраковыми заболеваниями, применяемые в гинекологии.
7. Виды медицинской профилактики гинекологических заболеваний.
8. Первичная профилактика заболеваний гениталий и ее характеристика.
9. Скрининг — вторичная профилактика болезней женских половых органов, его особенности.
10. Третичная профилактика гинекологических заболеваний, определение, характеристика.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Эпидемиология РШМ по данным «GLOBOCAN-22» и БКР-2023 г.
2. Этиология РШМ: характеристика ВПЧ, его строение, форма существования, наиболее часто встречающиеся штаммы.
3. Патогенез злокачественных опухолей.
4. Клинические данные, характерные для РШМ.
5. Анатомические формы опухоли и их характеристика.
6. Наиболее тяжелые осложнения РШМ IIВ–IV стадий, возникающие до начала лечения и современные методы борьбы с ними.
7. Основные методы диагностики РШМ (лабораторные и инструментальные).
8. Классификация РШМ (TNM, FIGO и морфологическая).
9. Краткая характеристика методов лечения: хирургического, сочетанно-лучевого, лекарственного, комбинированного и комплексного.
10. Методы медицинской профилактики РШМ, особенности каждого из них.
11. Первичная профилактика — вакцинация, ее характеристика.
12. Виды вакцин, их особенности, осложнения и эффективность.
13. Показания к вакцинации мальчиков и девочек, отличия.
14. Виды скрининга: оппортунистический, селективный, популяционный и их характеристика.
15. Популяционный скрининг РШМ, его виды и характеристика.
16. Эффективность популяционного скрининга в мире.
17. Третичная профилактика РШМ, ее характеристика и особенности.
18. Диспансеризация как метод диагностики полинеоплазии после лечения РШМ.
19. Третичная профилактика как метод диагностики рецидивов и метастазов.
20. Сроки наблюдения пациентов после лечения РШМ.

Задание для самостоятельной работы. Для успешного изучения темы студенту следует внимательно ознакомиться с содержанием учебно-методического пособия. В процессе его чтения необходимо вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей работы с дополнительной литературой или на консультации у преподавателя.

Решая ситуационные задачи, предложенные в качестве самоконтроля, студент с одной стороны, может адекватно оценить собственные знания, полученные ранее, а с другой — продемонстрировать преподавателю их уровень, достигнутый в результате работы над учебным материалом.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли, возникающие в матке из эпителиальной ткани, разделены на два онкологических заболевания: РШМ и рак тела матки, или рак эндометрия. Оба эти новообразования, по данным Белорусского канцер-регистра (БКР-2023 г.) и «GLOBOCAN», входят в десять наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний не только в мире, но и в Беларуси. Выделение двух раков в одном органе связано с тем, что РШМ отличается от рака тела матки по своим клиническим свойствам, течению, диагностике и методам лечения, а также по существующим трем видам медицинской профилактики.

Первичная профилактика РШМ, цель которой снизить заболеваемость и смертность от этой карциномы, представляет «систему регламентированных государственных, социально-гигиенических мероприятий и усилий самого населения, направленных на предупреждение и возникновение злокачественных опухолей и предшествующих им заболеваний путем ослабления или устранения воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни». В состав первичной профилактики как обязательный компонент входит вакцинация, существующая с 2006 г. во многих странах мира. За этот период учеными было создано 6 вакцин (церварикс, цеколин, валринвакс, цервавакс, гардасил-4 и гардасил-9), разработаны схемы их введения и показания для применения. Вакцинация — метод первичной профилактики РШМ, использование которого в течение 17 лет более чем в 125 странах доказало свою высокую эффективность.

Вторичная профилактика включает в себя 3 вида скрининга: оппортунистический, селективный и популяционный. Любой из них направлен на диагностику предраковых заболеваний и ранних стадий рака. Согласно определению ВОЗ, *популяционный скрининг* — это «идентификация не выявленного заболевания или дефекта с помощью дешевого тест-исследования, которое проводится быстро и в массовом порядке». В настоящее время ВОЗ рекомендует проводить популяционный скрининг только при трех злокачественных новообразованиях: карциноме шейки матки, раке молочной железы и колоректальном раке. В настоящее время разработано и существует 5 современных тестов, которые нужно использовать для популяционного скрининга РШМ:

- 1) цитологический — традиционный и жидкостной;
- 2) КО-тест;

- 3) тест-триаж;
 - 4) первичный ВПЧ-скрининг с последующей цитологией, только в случае обнаружения вируса;
 - 5) ВПЧ-генотипирование с определением типов только 16-го и 18-го.
- В Беларуси с апреля 2023 г. акушеры-гинекологи начали использовать модифицированный Министерством здравоохранения Республики Беларусь 4-й вариант популяционного скрининга.

Третичная профилактика — это система мероприятий, направленная на предупреждение или снижение смертности среди онкогинекологических пациентов, получивших радикальное и/или паллиативное лечение. Для этого рекомендовано своевременно выявлять рецидивы и метастазы, а также диагностировать синхронные или метасинхронные полинеоплазии, которые могут возникнуть после специальной терапии вылеченного РШМ. В основе третичной профилактики лежит диспансерный метод пожизненного наблюдения врачами-лечебниками всех специальностей за пролеченными в онкологических учреждениях пациентами.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Шейка матки, на которой развивается карцинома, является составной частью матки. В норме ее длина 3,8–4,3 см, диаметр — 2,0–3,0 см, а толщина стенки не превышает 1 см. Шейка имеет переднюю и заднюю губы, а внутри нее находится узкая свободная полость — цервикальный канал (эндоцервикс). В шейке — два отверстия или зева, одним (наружным) она открывается во влагалище, вторым (внутренним) — в полость матки. Стенка шейки матки состоит из мышечной и соединительной тканей с сосудами и нервами. Шейка имеет две части — влагалищную (экто- или экзоцервикс) и надвлагалищную, последняя находится в малом тазу. Эпителиальная ткань, расположенная на влагалищной части шейки, представлена 3 видами:

- 1) многослойным плоским эпителием (МПЭ), имеющим несколько названий: истинный, нативный, оригинальный, сквамозный;
- 2) призматическим или высоким цилиндрическим;
- 3) метапластическим эпителием или переходным.

Неизмененный МПЭ толщиной 500 мкм выполняет защитную функцию за счет присутствия в нем гликогена, повышающего местный иммунитет, и кератина, обеспечивающего механическую защиту (рис. 1).

МПЭ, как видно на рис. 1, состоит из четырех слоев клеток: *поверхностного, промежуточного, парабазального и базального*, расположенных на базальной мембране. Вид клеток, входящих в состав МПЭ, под микроскопом представлен на рис. 2.

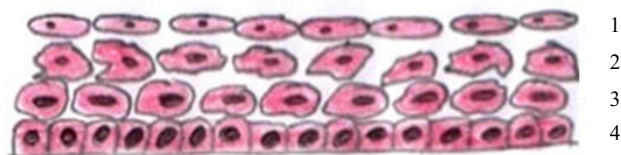


Рис. 1. Строение многослойного плоского эпителия шейки матки:

1 — поверхностные клетки; 2 — промежуточные клетки; 3 — парабазальные клетки;
4 — базальные клетки

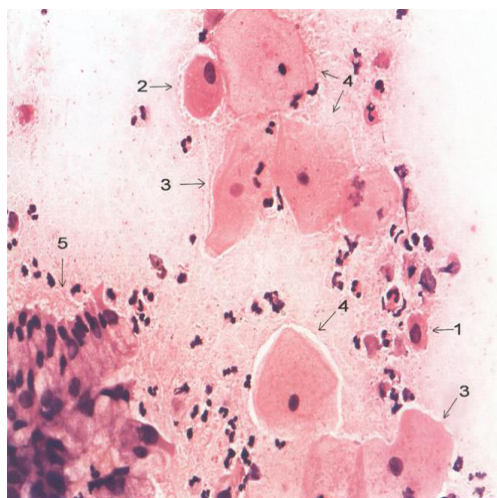


Рис. 2. Клетки многослойного плоского эпителия:

1 — базальные; 2, 3 — промежуточные; 4 — поверхностные; 5 — клетки эндоцервикального эпителия

У 100 % новорожденных девочек небольшой участок призматического эпителия, находящегося в норме на эндоцервиксе, расположен на участке МПЭ и называется физиологической или врожденной эктопией. После начала половой жизни в связи с проникновением во влагалище различной флоры эктопия из физиологической становится осложненной, что связано с появлением в этом участке шейки матки инфекций, передаваемых половым путем, к которым относится и ВПЧ. Эктопия (раньше ее называли псевдоэрозия), согласно современным исследованиям, лечения не требует, если в цитологических мазках шейки матки предракового заболевания отсутствуют LSIL-CIN I, HSIL-CIN II и HSIL-CIN III (рис. 3). При наличии инфекции, передающейся половым путем, показано обследование у врача — акушера-гинеколога.

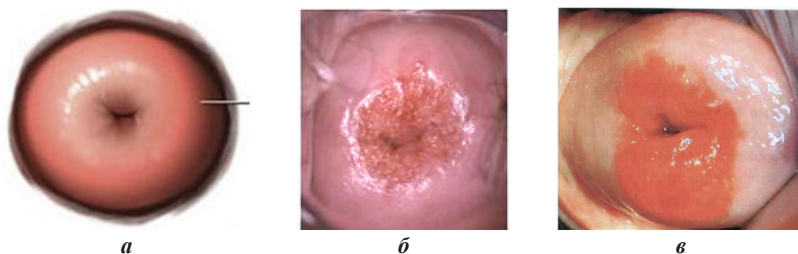


Рис. 3. Шейка матки:

а — без патологии; *б* — физиологическая эктопия; *в* — осложненная эктопия (HSIL-CIN II)

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ И МЕТОДАХ ЕГО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Рак матки, включающий в настоящее время две различные злокачественные опухоли (карциному эндометрия и РШМ), локализующийся в различных частях одного и того же органа, был впервые описан выдающимся византийским врачом Павлом Эгинским в 570 г. н. э., но упоминание о нем встречалось еще в трудах античных авторов, но без разделения на две опухоли. Детальное изучение учеными РШМ в течение последних лет привело к установлению причины возникновения этого заболевания, что позволило усовершенствовать его диагностику и создать для медицинской профилактики карциномы популяционный скрининг и вакцины.

РШМ — это злокачественное новообразование, развивающееся из метаплазированного эпителия переходной зоны, которая может располагаться в экзо- и эндоцервиксе шейки матки. Развитие злокачественного процесса продолжается от 10 до 20 лет, только изредка оно длится 1–2 года. РШМ начинается с осложненной эктопии, которая возникает после начала половой жизни на фоне физиологической, существующей у всех новорожденных девочек. Процесс преобразования эктопий связан с поступлением во влагалище различных инфекций, в том числе низко- и высокоонкогенных штаммов ВПЧ. При наличии в половых путях хламидии, вируса герпеса II типа и гарднереллы процесс образования переходной зоны, в которой локализуется ВПЧ, ускоряется. Процесс развития РШМ представлен на рис. 4.

Согласно данным ВОЗ, опубликованным в 1996 г., причиной возникновения РШМ, которая была установлена еще в 1983 г. Harald zur Hausen, являются высокоонкогенные штаммы ВПЧ, из которых наиболее часто встречаются 16-й и 18-й. В 2008 г. за это открытие немецкий ученый получил Нобелевскую премию в области медицины (рис. 5).



Рис. 4. Процесс развития рака шейки матки



Рис. 5. Harald zur Hausen с сыновьями во время получения Нобелевской премии

В дальнейшем было установлено, что к возникновению РШМ в 90 % случаев приводят следующие типы ВПЧ — 16-й, 18-й, 45-й, 31-й, 33-й, 52-й, 58-й и только на остальные штаммы вируса остается 10 % (рис. 6).

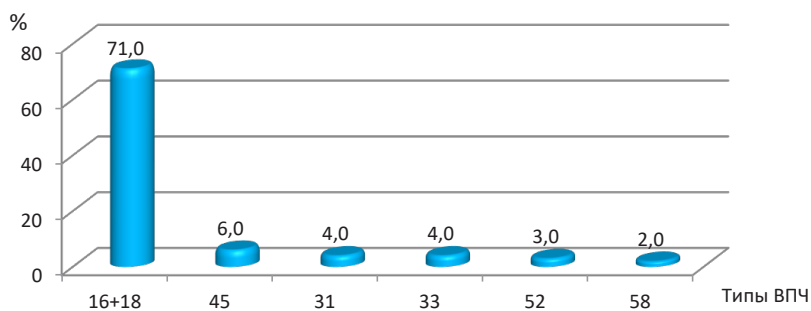


Рис. 6. Наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ при РШМ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В 2022 г. основные эпидемиологические показатели в мире были изучены по данным 185 стран. Абсолютное число заболевших составило 661 044 женщин. Процент РШМ в структуре онкологических заболеваний был равен 7,2 %, заболеваемость составила 14,1 ‰. Этот показатель в странах мира был различным и варьировал от 2,1 ‰ — в Йемене до 95,9 ‰ — в Эсватине (рис. 7).

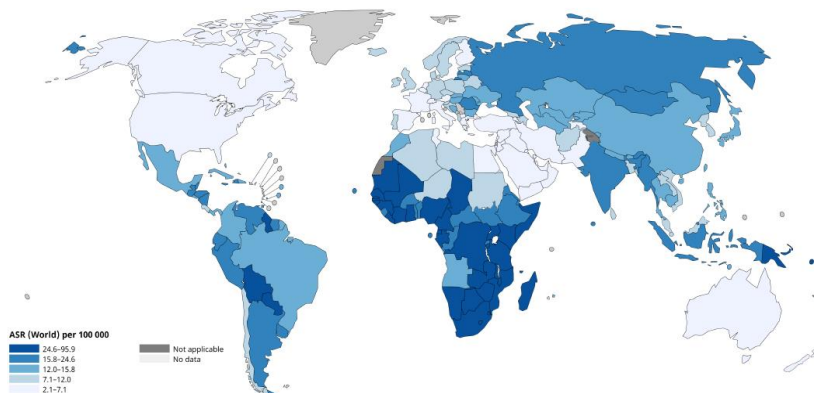


Рис. 7. Заболеваемость раком шейки матки (GLOBOCAN-22)

В Беларуси показатель заболеваемости составил 9,3 ‰, что в 1,5 раза меньше, чем в мире и в 4,4 раза выше, чем в Йемене. Среди 185 стран, представивших свои эпидемиологические данные в GLOBOCAN-22, Беларусь по заболеваемости РШМ занимает 130-е место.

По смертности в структуре злокачественных новообразований в мире РШМ составляет 8,1 %. Число умерших женщин от этого заболевания — 348 186, показатель смертности — 7,1 ‰. На рис. 8 представлен показатель смертности от РШМ в различных странах мира.

Показатель смертности в странах мира различный и варьирует от 1,1 ‰ — в Швейцарии до 64,3 ‰ — в Эсватине. В Беларуси его величина в 4,4 раза выше, чем в Швейцарии и ниже в 14,6 раз, чем в Эсватине. Смертность от РШМ в Республике Беларусь находится на 129 месте и составляет 4,4 ‰. Ежедневно в мире раком заболевают около 1811 женщин, умирает — 929, а в Беларуси карцинома шейки матки диагностируется у двух женщин в день и одна умирает от этого заболевания.

Более детально в стране эпидемиологические показатели РШМ указаны в ежегодно публикуемых Белорусским канцер-регистром РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова монографиях.

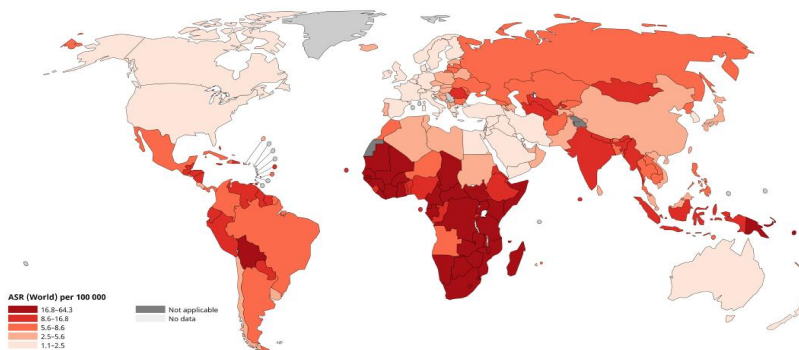


Рис. 8. Показатель смертности от рака шейки матки в мире (GLOBOCAN-22)

В табл. 1 представлены основные величины эпидемиологии РШМ в стране за 2014–2018–2023 гг., то есть данные, опубликованные в последнем сборнике канцер-регистра Беларуси, который представлен на сайте РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова.

Таблица 1

Основные эпидемиологические показатели рака шейки матки

Показатель	Число		
	2014	2018	2023
Число вновь выявленных случаев заболевания	875	827	822
Доля в числе всех случаев заболевания (%)	3,8	3,2	2,8
Заболеваемость на 100 тыс. населения (грубый интенсивный показатель)	17,3	16,3	16,6
Заболеваемость на 100 тыс. населения (стандартизованный World показатель)	11,9	11,3	10,5
Диагноз установлен в I и II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям)	64,9	65,2	59,1
Выявлено при профосмотрах с I и II стадией заболевания (в % к числу всех вновь выявленных случаев с I и II стадией)	94,9	90,0	76,7
Подтверждено морфологически случаев (% к вновь выявленным случаям)	99,7	99,9	99,4
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	13,4	15,8	19,2
Получили специальное лечение по радикальной программе (% из числа вновь заболевших)	65,2	70,1	62,9
Отказались от лечения (% из числа вновь заболевших)	1,9	1,4	0,9

Показатель	Число		
	2014	2018	2023
Имели противопоказания к проведению специального лечения (% из числа вновь заболевших)	1,3	0,6	0,5
Пятилетняя скорректированная выживаемость (все стадии в %)	63,6	64,8	63,9
Пятилетняя скорректированная выживаемость при I и II стадиях заболевания (%)	75,7	81,0	86,3
Пятилетняя скорректированная выживаемость при III стадии заболевания (%)	42,7	45,0	45,3
Пятилетняя скорректированная выживаемость при IV стадии заболевания (%)	10,2	17,1	11,3
Умерло от злокачественных новообразований	323	309	295
Общая летальность (число умерших от злокачественных новообразований в % среди наблюдаемых в течение года пациентов)	3,0	2,6	2,4
Смертность на 100 тыс. населения (грубый интенсивный показатель)	6,4	6,1	6,0
Смертность на 100 тыс. населения (стандартизованный World показатель)	4,1	3,7	3,5
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	37,0	37,4	36,1
Отношение смертности к заболеваемости в % (стандартизованные World показатели)	34,5	32,7	33,3
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	10 934	11 491	12 013
Из них состоящих на учете 5 и более лет	7829	8374	9150

В структуре заболеваемости Беларуси РШМ в 2023 г. занимает 9-е место, составляя 3,7 % (рис. 9).

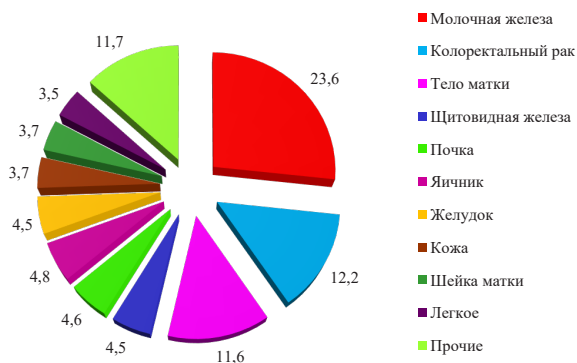


Рис. 9. Структура заболеваемости злокачественными опухолями женского населения в Беларуси (%)

Согласно данным БКР, в стране за последние 10 лет выросло число местнораспространенного РШМ и уменьшилось количество диагностируемого РШМ I–II стадий (рис. 10).

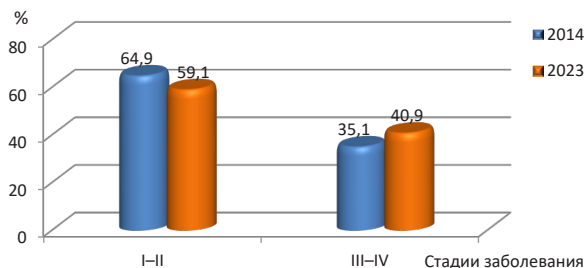


Рис. 10. Число выявленного РШМ в I–II и III–IV стадиях в 2014–2023 гг.

Среди наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в стране РШМ по смертности занимает 8-е место и составляет 4,0 %.

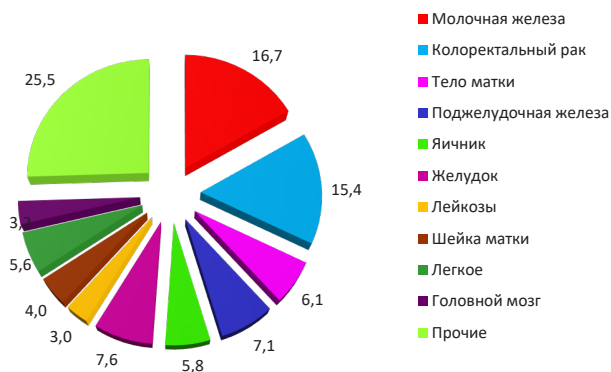


Рис. 11. Структура смертности от злокачественных опухолей женского населения в Беларуси (%)

За последние 10 лет (2014–2023) отмечено незначительное снижение заболеваемости и смертности от РШМ (рис. 12).

Аналогичная картина по эпидемиологическим показателям наблюдается и у женщин молодого возраста: величина грубого интенсивного показателя заболеваемости у них снизилась за последние 10 лет с 16,9 ‰ до 15,5 ‰, смертности — с 4,5 ‰ до 3,5 ‰. Изучение повозрастной заболеваемости через каждые 5 лет у молодых женщин позволило установить рост этого показателя в 2014 и 2023 гг. во всех группах по сравнению с 1971 г. (рис. 13).

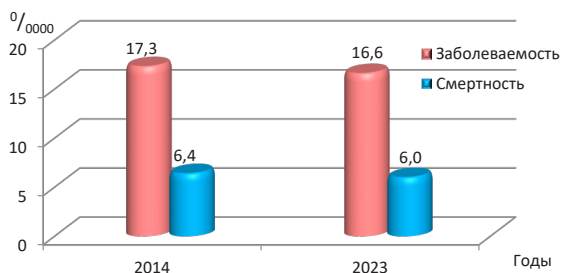


Рис. 12. Заболееваемость и смертность от рака шейки матки

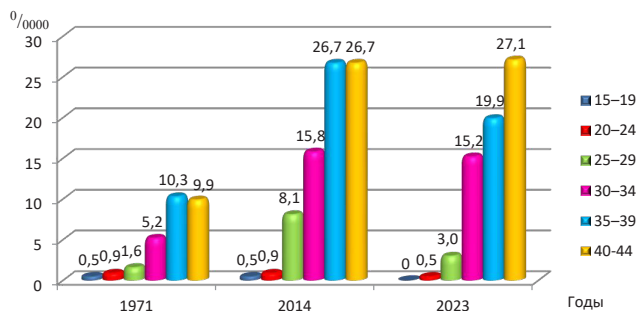


Рис. 13. Заболееваемость у молодых женщин за 1971, 2014 и 2023 гг.

Детальный анализ изучаемых эпидемиологических показателей за 2014–2023 гг. у молодых женщин показал, что статистически значимого изменения не произошло, хотя и имеется тенденция в сторону улучшения, но по сравнению с показателями 1971 г. заболееваемость в группе женщин 40–44 лет выросла в 2,7 раза и составила в 2014 г. 26,7 ‰/10000, в 2023 — 27,1 ‰/10000. Показатели смертности у молодых женщин в 2014 и 2023 гг. представлены на рис. 14.

В возрасте 40–44 лет смертность за изучаемые годы составила 10,9 ‰/10000 и 9,0 ‰/10000, а в целом по стране меньше и равна 6,7 ‰/10000.

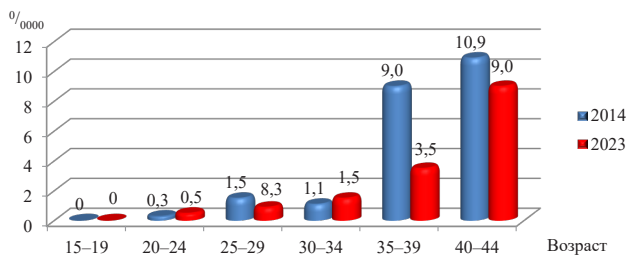


Рис. 14. Повозрастная смертность от рака шейки матки молодых женщин

За последние 10 лет отмечено снижение одногодичной летальности с 12,8 до 10,5 % в группе заболевших РШМ женщин молодого возраста. Чаще стали диагностировать РШМ I стадии, что привело к повышению 5-летней скорректированной выживаемости с 73,4 до 75,0 %. Эти результаты свидетельствуют о незначительном, но улучшении диагностики и лечения РШМ. Однако женщины в возрасте 40–44 лет чаще болеют и умирают от РШМ, чем все заболевшие в Республике Беларусь. Эти данные, которые не претерпели существенных изменений за последние 50 лет, косвенно свидетельствуют о необходимости использования более широкой в стране первичной (вакцинация) и вторичной (популяционный скрининг) профилактики РШМ.

ЭТИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В 1983 г. немецким ученым Harald zur Hausen было установлено, что РШМ относится к вирусным заболеваниям и входит в группу инфекций, передаваемых половым путем. В результате изучения в течение 40 лет ВПЧ было обнаружено 200 штаммов этого вируса, которые делятся на высоко- и низкоонкогенные типы. В первую группу вошли, по данным ВОЗ 2022 г., 12 штаммов вместо 15, вызывающих злокачественные опухоли: 16-й, 18-й, 31-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й. Один штамм — 68-й — включили в группу вероятно высокоонкогенного. Из всех перечисленных типов ВПЧ наиболее онкогенным оказался 16-й (рис. 15).

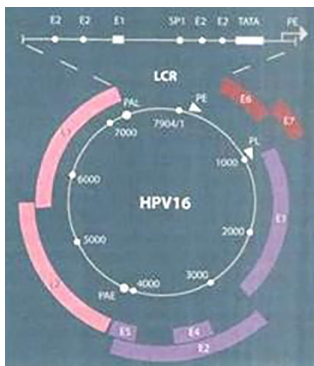


Рис. 15. Схема строения ВПЧ 16-го типа

Высокоонкогенные штаммы, кроме РШМ, согласно данным ВОЗ, являются также причиной развития опухолей головы и шеи, вульвы, влагалища и анального рака. ВПЧ 16-й и 18-й приводят в 87 % случаев к возникновению

анального рака, в 85 % — рака головы и шеи. В группу низкоонкогенных штаммов входят 14 типов: 6-й, 11-й, 34-й, 40-й, 42-й, 43-й, 44-й, 54-й, 55-й, 61-й, 62-й, 70-й, 71-й и 74-й, из которых наиболее значимы для человека — 6-й и 11-й, вызывающие развитие различных бородавок и кондилом.

ВПЧ хорошо виден под электронным микроскопом (рис. 16).

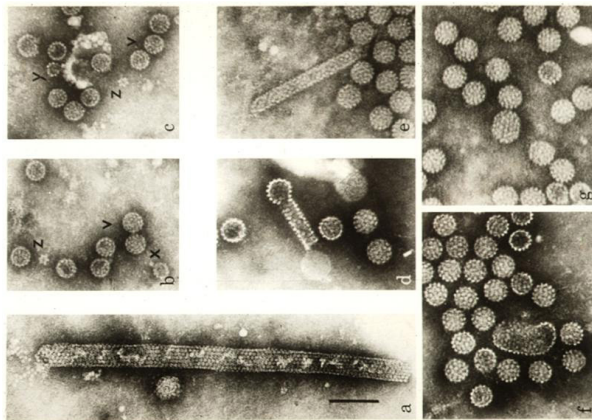


Рис. 16. Изображение ВПЧ в электронном микроскопе

Все высокоонкогенные штаммы ВПЧ имеют диаметр 55 н. м. и идентичную генетическую и морфологическую структуры (рис. 17).

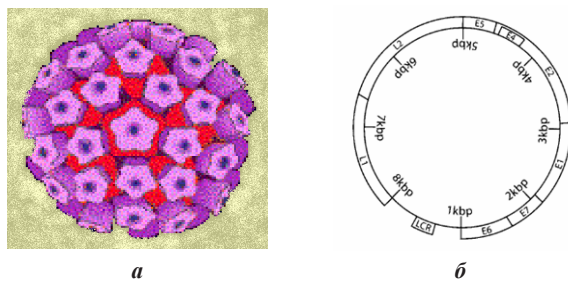


Рис. 17. Структура ВПЧ:

а — модель структуры ВПЧ; *б* — схема строения ВПЧ

ВПЧ представлен двухцепочной кольцевидной молекулой ДНК, состоящей из около 8000 пар нуклеидных оснований, в которой имеются две группы генов: «поздние» — L1 и L2 и «ранние» — E1-E8. Из последних построен капсид вириона (рис. 18).

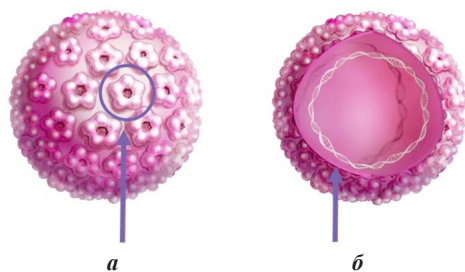


Рис. 18. Строение капсида вируса папилломы человека:
а — белок L1; б — белок L2

Белковые молекулы L1 и L2 участвуют в образовании новых вирусных частиц (E1, E2, E4), играют роль в процессе репликации вирусной ДНК, а E5, E6 и E7 — в процессах пролиферации и жизнедеятельности клеток. Доказано, что основную роль в канцерогенезе имеют онкогены E6 и E7. Они не только создают условия для пролиферации и выживания клеток, содержащих ВПЧ, но и способствуют накоплению генетических мутаций, что делает инфицированные клетки «бессмертными», а также трансформируют их в злокачественные.

ВПЧ передается несколькими путями, первые три из которых связаны с половым актом:

- вагинальным;
- ректальным;
- оральным;
- контактно-бытовым.

Как указано ранее, способность ВПЧ приводить к развитию злокачественного процесса на шейке матки связана с генами E6 и E7, обладающими высоким онкогенным потенциалом. Обнаружение онкобелка E7 в многослойном плоском эпителии свидетельствует о начале малигнизации эпителиоцитов. Он обнаруживается при предраках шейки матки в 81 % случаев и в 75 % — при РШМ. Для активации экспрессии гена E7 необходимо наличие «агрессивного гормона», который является продуктом конверсии эстрадиола-16 α -гидроксистерона — 16 α -ОН. В свою очередь для появления 16 α -ОН в эпителиальных клетках необходимо, чтобы в них также присутствовал ВПЧ, поскольку именно он индуцирует образование этого «агрессивного гормона». Для ВПЧ характерно отсутствие виремии, цитоллиза, апоптоза, что является очень важным в канцерогенезе. ВПЧ способен уходить от защитных механизмов иммунной системы и долго персистировать в эпителии шейки матки. Вклад различных типов вируса в развитие РШМ по своей величине отличается друг от друга (рис. 19).

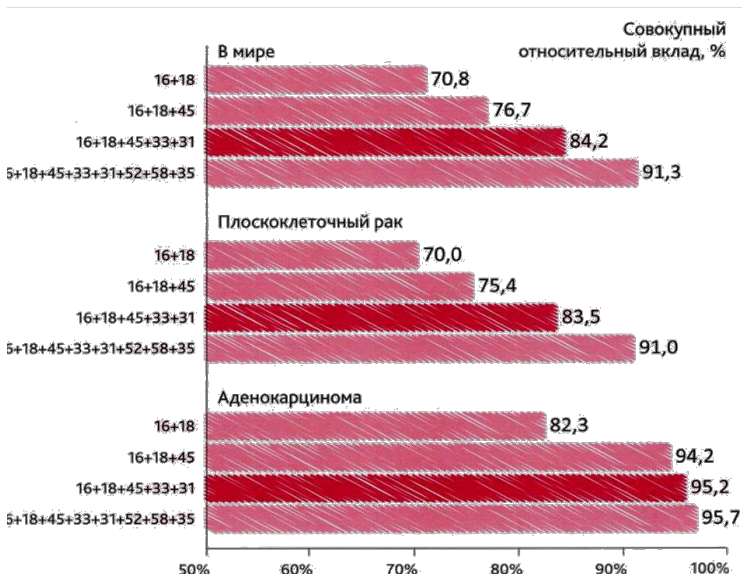


Рис. 19. Вклад различных типов высокоонкогенных штаммов ВПЧ в развитие РШМ

Обнаружить косвенные признаки наличия ВПЧ в эпителии шейки матки возможно двумя менее точными методами: цитологическим и гистологическим. В этих случаях среди клеток многослойного плоского эпителия встречаются койлоциты — клетки промежуточного и поверхностного слоев МПЭ, для которых характерно наличие перинуклеарных просветлений в цитоплазме и определенных изменений в ядре, в котором обычно локализуются ВПЧ (рис. 20).

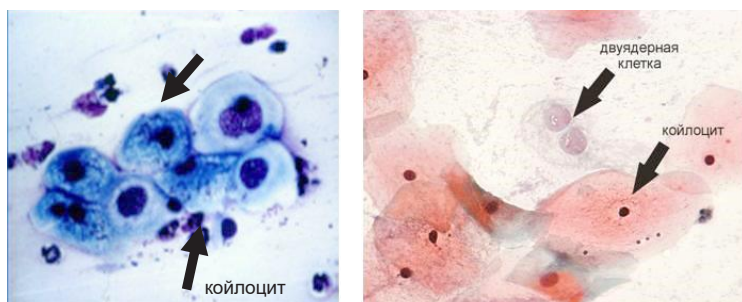


Рис. 20. Койлоциты

Основным методом диагностики ВПЧ служит широко используемая в настоящее время ПЦР. С помощью этого исследования возможно установить не только тип вируса, но и вирусную нагрузку, наличие которой свидетельствует об его активности. При кольпоскопии о присутствии ВПЧ на шейке свидетельствует наличие картины «обратной мозаики».

ПАТОГЕНЕЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Мишенью для ВПЧ служит переходная зона (зона нормальной трансформации или превращения), которая в зависимости от обстоятельств может быть расположена на шейке, в области наружного зева или в цервикальном канале на различном расстоянии от наружного зева, иногда даже рядом с внутренним (рис. 21).

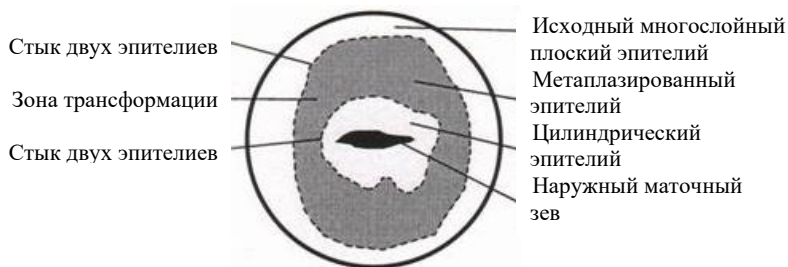


Рис. 21. Зона трансформации эпителия на шейке матки

Процесс развития РШМ из метаплазированного эпителия под влиянием высокоонкогенных типов ВПЧ начинается с внедрения ВПЧ в поверхностные клетки метаплазированного эпителия с последующим переходом в базальные и их инфицированием, о чем свидетельствует постепенное превращение всего пласта эпителиоцитов в койлоциты. В базальных клетках, изменившихся до койлоцитов и расположенных на базальной мембране, происходит высвобождение вирусного генома из оболочных структур и перемещение нуклеиновых кислот ВПЧ в клеточное ядро. В результате деления инфицированных базальных клеток-койлоцитов число их увеличивается под влиянием онкогена Е6. Происходит активация теломеразы, которая восстанавливает теломеры (специфические структуры на концах хромосом) до длины, препятствующей вступлению клеток в фазу старения. Онкоген Е7 при наличии «агрессивного эстрогенного гормона» 16а-ОН также способствует трансформации клеток метаплазированного эпителия в злокачественные. В случае отсутствия определенных дополнительных факторов все вышеуказанное

приводит к усилению пролиферативных процессов, а при наличии фоновых заболеваний на шейке матки — к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III) или плоского эпителия низкой степени злокачественности (LSIL) или высокой степени злокачественности (HSIL), что в первом случае соответствует CIN I, во втором — CIN II – CIN III, а затем предраковое заболевание превращается в злокачественную опухоль. Процесс канцерогенеза длительный, занимает от 10 до 20 лет, сокращаясь в отдельных случаях до двух лет.

Развитие РШМ, по данным ВОЗ, можно представить несколькими обратимыми этапами. Образовавшийся на I этапе в эпителии предраковый процесс способен самостоятельно под влиянием определенных факторов регрессировать, персистировать либо прогрессировать, превращаясь в инвазивный рак (рис. 22).

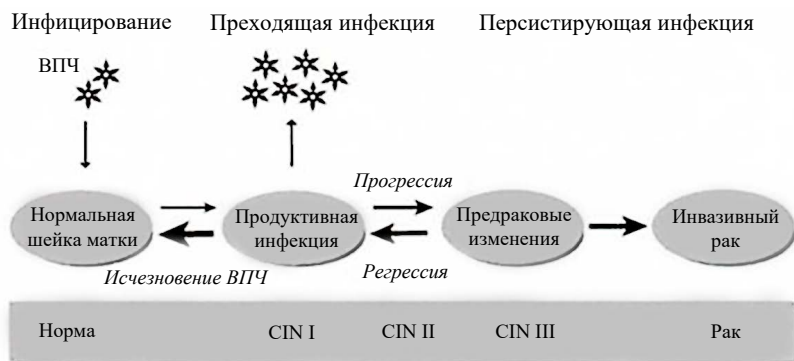


Рис. 22. Этапы развития рака шейки матки

В последние годы установлено, что курение способно приводить к повышению заболеваемости РШМ, т. к. дым, содержащий множество канцерогенов, действуя на ДНК клеток многослойного плоского эпителия, снижает местный иммунитет и увеличивает количество ВПЧ в эпителиальных клетках в 10 раз, что резко повышает вирусную активность. Увеличение числа выкуриваемых сигарет до 10 штук в день в 5 раз увеличивает шанс женщины заболеть РШМ. Наиболее значимым для развития РШМ считается раннее начало половой жизни (9–15 лет), поскольку местный иммунитет незрелого МПЭ девочек не способен защитить его от воздействия ВПЧ и большинства канцерогенных агентов.

ВПЧ существует в виде трех форм: *клинической, субклинической и латентной* (рис. 23).

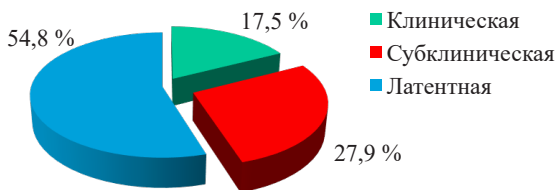


Рис. 23. Формы существования ВПЧ

Клиническая форма проявляется в виде патологических изменений на шейке матки и сочетается с различными жалобами, из которых наиболее частыми являются жалобы на выделения из половых путей. К клинической форме проявления ВПЧ относятся рак, кондиломы и папилломы шейки матки.

Субклиническая форма характеризуется отсутствием симптомов и изменений на шейке матки, но в цитологических мазках и биоптатах, взятых из органа, выявляются койлоциты, а при кольпоскопии находят картину, характерную именно для ВПЧ, так называемую «обратную мозаику». Эта субклиническая форма чаще всего бывает связана с бессимптомно протекающими диспластическими процессами (рис. 24).

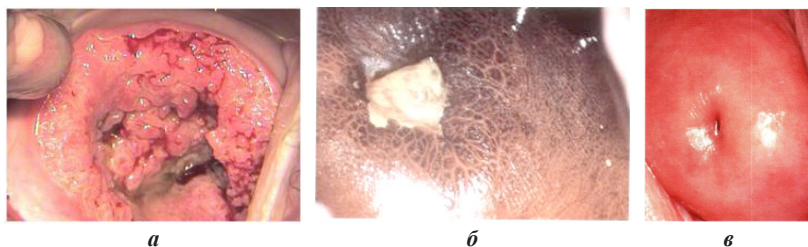


Рис. 24. Патологические изменения при раке шейки матки:

а — рак шейки матки (клиническая форма); *б* — зона «обратной мозаики» при кольпоскопии (субклиническая форма); *в* — шейка матки без изменений (латентная форма)

Латентная форма встречается при полном отсутствии визуальных изменений на шейке, в мазках и биоптате из этого органа, а также при кольпоскопии, но при взятии соскобов для ПЦР с экзоцервикса в них обнаруживается вирус.

СИМПТОМЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Согласно ВОЗ, все симптомы, встречающиеся при РШМ, делятся на 3 большие группы.

Клинические симптомы рака шейки матки:

1. Ранние:

- выделения из влагалища, иногда зловонные;
- межменструальные кровянистые выделения любого характера у женщины детородного возраста;
- кровянистые выделения после половых сношений у женщины любого возраста, даже молодой;
- кровянистые выделения и кровотечения в постменопаузе;
- кровотечение в пременопаузе, лечение которого неэффективно.

2. Поздние:

- учащенное мочеиспускание и императивные позывы на мочеиспускание;
- боль в спине;
- боль внизу живота.

3. Очень поздние:

- сильная боль в спине;
- похудение;
- уменьшение объема выделяемой мочи (вследствие обструкции мочеточников или почечной недостаточности);
- выделение мочи или кала из влагалища (при образовании свищей);
- отеки нижних конечностей;
- одышка (вследствие анемии, реже — метастазов в легких или плеврального выпота).

Однако изучение клинических симптомов РШМ у женщин в Республике Беларусь показало, что они несколько отличаются от данных ВОЗ.

Клинические проявления рака шейки матки у женщин в Республике Беларусь:

1. Обильные водянистые выделения (первый симптом).
2. Контактные кровянистые выделения (ранний).
3. Ациклические кровянистые выделения.
4. Периодические или постоянные кровянистые выделения в постменопаузе.
5. Ночные боли (поздний симптом) внизу живота, пояснице.
6. Дизурия (поздний симптом).
7. Затруднение акта дефекации (поздний симптом).
8. Неприятный запах из влагалища (поздний симптом).
9. Кровотечение из шейки матки (поздний симптом).
10. Лимфостаз левой нижней конечности (справа бывает реже).

Жалобы пациентов могут зависеть от наличия и локализации метастазов при РШМ IV стадии, которые стали чаще встречаться в различных органах (рис. 25).

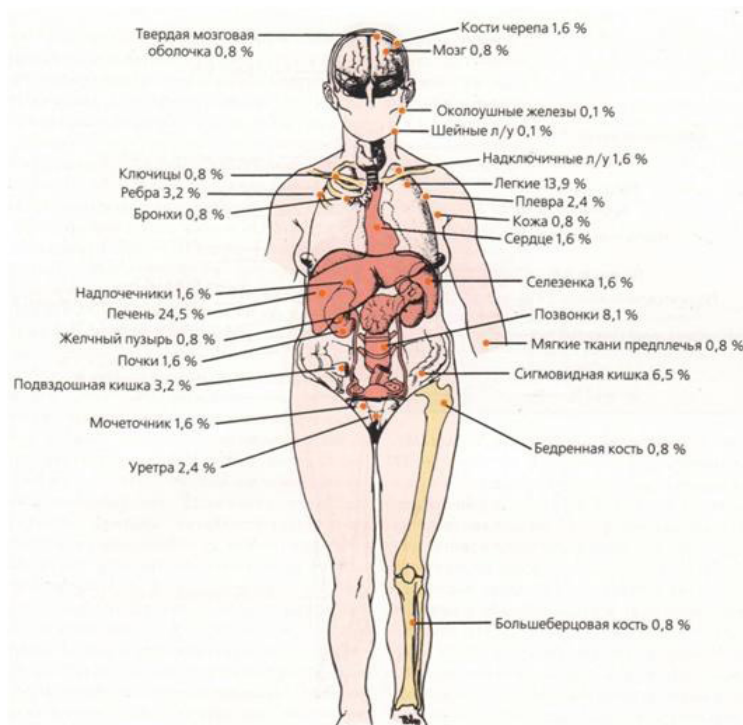


Рис. 25. Метастазы рака шейки матки у пациенток до лечения

ДИАГНОСТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

При обращении пациентки в женскую консультацию необходимо в случае подозрения на РШМ обследовать ее по национальным стандартам 2019 г.

Схема обследования женщин с подозрением на РШМ в женских консультациях:

1. Анамнез, общий осмотр, биохимический и общий анализы крови, кровь на ВИЧ и анализ мочи.
2. Осмотр шейки матки в зеркалах, взятие мазков с шейки матки и из цервикального канала для цитологического исследования.

3. Вагинальный и ректовагинальный осмотр половых органов.
4. Эхоскопия органов брюшной полости и малого таза с ЦДК шейки матки.
5. Рентгенография или КТ легких.
6. Фиброгастроскопия.
7. УЗИ вен нижних конечностей и подвздошных вен.
8. Кольпоскопия (простая, расширенная) при патологии на экзоцервиксе.
9. Прицельная биопсия, выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки, кульдоцентез.
10. ЭКГ, УЗИ сердца, коагулограмма, консультация терапевта.

Для обнаружения рака необходимо выполнить осмотр шейки матки в зеркалах, во время которого взять мазки с экзо- и эндоцервикса, посмотреть половые органы вагинально и ректовагинально (рис. 26).

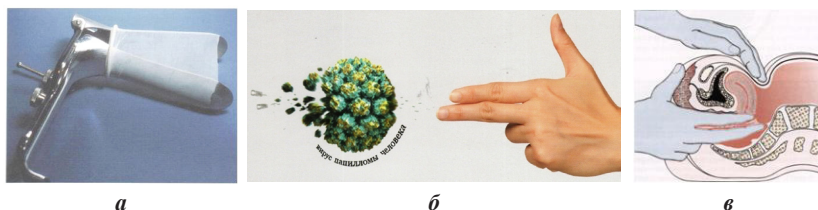


Рис. 26. Три метода обследования женских половых органов:
 а — осмотр в зеркалах; б — вагинальный осмотр; в — ректовагинальный осмотр

Диагностика экзофитной, смешанной и эндофитной форм различна, что связано с тем, что первые две расположены на экзоцервиксе и хорошо видны, а последняя — эндофитная — локализуется в цервикальном канале (в этом случае жалобы отсутствуют). Экзоцервикс — без опухоли, цвет его не изменен и кровянистых выделений из цервикального канала нет (рис. 27).

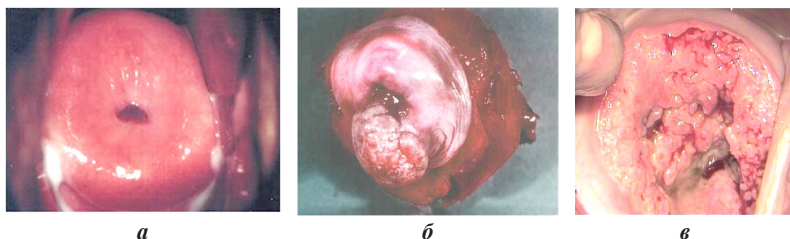


Рис. 27. Формы рака шейки матки:
 а — эндофитная; б — экзофитная; в — смешанная

В последнее время обнаружены 4 клинические признака, которые врач должен знать, чтобы после пальпации шейки матки заподозрить у женщины эндофитную форму рака. К ним относятся: бочкообразная форма шейки, размеры шейки больше 4 см, высокая плотность экзоцервикса и шейка больше тела матки. В этих случаях женщине надо правильно взять мазок из цервикального канала, обязательно доведя цитощетку до внутреннего зева, и выполнить экоскопию шейки матки с цветным доплеровским картированием для обнаружения сосудов в цервикальном канале (рис. 28).

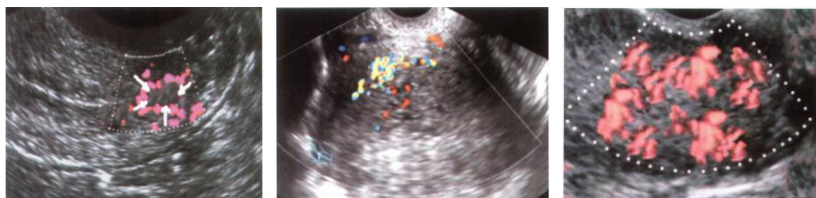


Рис. 28. Наличие сосудов в эндоцервиксе при цветном доплеровском картировании

При эхографии шейки матки будут видны следующие изменения: неровность контура в средней цервикальной структуре, увеличение переднезаднего размера > 6 см; повышенная эхогенность в месте локализации опухоли, неровность боковых контуров шейки, бочкообразная форма экзоцервикса (увеличение поперечного диаметра > 4 см).

После верификации гистологическим методом РШМ и полного обследования в женской консультации пациентка направляется в онкологическое учреждение. Там в обязательном порядке проводят ДВИ МРТ для определения распространенности злокачественного процесса и стадии РШМ. Остальные методы, представленные ниже, выполняются по показаниям.

Обследование в онкологическом учреждении:

1. ДВИ МРТ органов таза с захватом зоны забрюшинных лимфатических узлов (рис. 29).
2. При обнаружении на МРТ прорастания слизистой мочевого пузыря и прямой кишки выполняется:
 - цистоскопия с биопсией;
 - колоноскопия с биопсией.
3. При патологии со стороны костей выполняется сцинтиграфия костей скелета.
4. Строго по показаниям — ПЭТ/КТ.
5. Определение уровня онкомаркера SCC в крови.

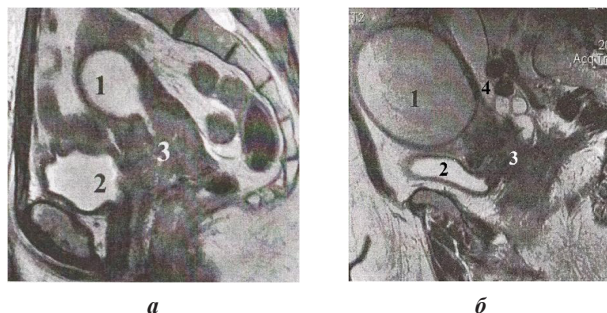


Рис. 29. Изменения, выявленные в органах таза при ДВИ МРТ:
а — рак шейки матки Т4а (с врастанием в мочевой пузырь): 1 — полость матки; 2 — мочевой пузырь; 3 — опухоль;
б — рак шейки матки IIIБ с вовлечением мочеточника: 4 — мочеточник

Для карциномы шейки матки существует 2 классификации: одна — по системе TNM, вторая — по FIGO, которые практически не отличаются друг от друга, кроме написания стадий (табл. 2, 3).

Таблица 2

Классификации рака шейки матки по стадиям (Cervix Uteri TNM (2021) и FIGO (2018))

TNM	FIGO	
TX	Недостаточно данных для оценки первичного злокачественного новообразования	
T0	Первичное злокачественное новообразование не определяется	
Tis ¹		
T1	Стадия I	Злокачественное новообразование ограничено шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
T1a	IA	Инвазивная карцинома, выявленная микроскопически, с наибольшей глубиной инвазии ≤ 5 мм
T1a1	IA1	Стромальная инвазия ≤ 3 мм
T1a2	IA2	Стромальная инвазия > 3 и ≤ 5 мм
T1b	IB	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм
T1b1	IB1	Инвазивная карцинома с глубиной инвазии ≥ 5 мм (больше, чем стадия IA) и < 2 см в наибольшем измерении
T1b2	IB2	Инвазивная карцинома ≥ 2 и < 4 см в наибольшем измерении
T1b3	IB3	Инвазивная карцинома > 4 см в наибольшем измерении
T2	Стадия II	Злокачественное новообразование шейки матки выходит за пределы матки, но не вовлекает стенку малого таза или нижнюю треть влагалища
T2a	IIA	Злокачественное новообразование поражает до двух третей верхней части влагалища без перехода на параметрий

TNM		FIGO	
T2a1	IIA1	Инвазивная карцинома < 4 см в наибольшем измерении	
T2a2	IIA2	Инвазивная карцинома ≥ 4 см в наибольшем измерении	
T2b	IIb	С вовлечением параметрия	
T3	Стадия III	Злокачественное новообразование распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражения тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов	
T3a	IIIA	Злокачественное новообразование вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку малого таза	
T3b	IIIB	Злокачественное новообразование распространяется на стенку малого таза и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки	
N1,2	IIIC	Поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов независимо от размера и распространения первичного злокачественного новообразования ²	
N1	IIIC1	Поражение только тазовых лимфатических узлов	
N2 ³	IIIC2	Поражение парааортальных и/или тазовых лимфатических узлов	
T4 и/или M1	Стадия IV	Злокачественное новообразование, распространившееся за пределы таза или прорастающее слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести злокачественное новообразование к стадии IV)	
T4	IVA ⁴	Прорастание в стенку мочевого пузыря или прямой кишки	
M1	IVB ⁵	Отдаленные метастазы	
Состояние регионарных лимфатических узлов		Отдаленные метастазы	
NX	Недостаточно данных для оценки	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
N0	Признаков поражения регионарных лимфатических узлов нет	M1 ⁵	Имеются отдаленные метастазы
N1	Метастазы только в тазовых лимфатических узлах		
N2	Метастазы в парааортальных и/или тазовых лимфатических узлах		

Примечания:¹ В классификации FIGO стадию 0 (Tis) не применяют.² Для обозначения метода, который позволил диагностировать стадию IIIC, необходимо добавление индексов г (инструментальные методы диагностики) и р (патоморфологическое исследование). Например, если наличие метастаза/-ов в тазовых лимфатических узлах подтверждено методами инструментальной диагностики, стадия будет IIIC1r, при морфологической верификации вовлечения тазовых лимфатических узлов — IIIC1p.³ Регионарными лимфатическими узлами при раке шейки матки считаются парацервикальные, параметральные, гипогастральные (внутренние подвздошные, obturatorные), наружные, общие подвздошные, крестцовые и парааортальные.

⁴ Инвазия в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки должна быть подтверждена результатами биопсии.

⁵ Злокачественное новообразование любых размеров с наличием отдаленных метастазов, включая метастазы в паховых лимфатических узлах и внутрибрюшинное распространение, исключая метастазы во влагалище, серозной оболочке органов малого таза и придатках матки.

Таблица 3

Группировка рака шейки матки по стадиям FIGO/TNM

FIGO	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IA1	T1a1	N0	M0
Стадия IA2	T1a2	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия IB1	T1b1	N0	M0
Стадия IB2	T1b2	N0	M0
Стадия IB3	T1b3	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIA	T2a	N0	M0
Стадия IIA1	T2a1	N0	M0
Стадия IIA2	T2a2	N0	M0
Стадия IIB	T2b	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC1	TX, T0, Tis, T1, T2, T3	N1	M0
Стадия IIIC2	TX, T0, Tis, T1, T2, T3	N2	M0
Стадия IVA	T4	Любая N	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Для обозначения стадии по FIGO используются римские цифры и заглавные буквы, по TNM — арабские цифры и прописные буквы, как видно из табл. 3.

В литературе встречается еще одна классификация РШМ, также связанная с распространением опухолевого процесса, изредка используемая в настоящее время в клинической практике. В ней различают:

1) интраэпителиальный рак — это предраковый процесс, в котором раковые клетки расположены в многослойном плоском эпителии, но при этом не прорастают базальную мембрану;

2) микроинвазивный рак — карцинома, которая прорастает базальную мембрану не более 5 мм на любом протяжении;

3) инвазивный рак — опухоль любых размеров, локализованная на шейке матки и занимающая только верхнюю 1/3 влагалища;

4) местнораспространенный рак — карцинома, прорастающая параметральную клетчатку с одной или с двух сторон, или влагалище до нижней трети, а также слизистую прямой кишки и/или мочевого пузыря;

5) метастатический рак — опухоль любых размеров с метастазами в органы и забрюшинные, медиастинальные, подмышечные, надключичные и паховые лимфатические узлы.

В 2020 г. ВОЗ предложила новую морфологическую классификацию РШМ, новые коды которой одобрены Комитетом МАИР/ВОЗ для ICD-O в 2020 (табл. 4).

Таблица 4

Классификация ВОЗ рака шейки матки (2020)

Эпителиальные новообразования	Код
Плоскоклеточные новообразования и предшественники	
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия низкой степени (low-grade)	8077/0
Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade)	8077/2
Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-ассоциированная	8085/3
Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-независимая	8086/3
Плоскоклеточная карцинома БДУ	8070/3
Новообразования железистого эпителия и предопухолевые поражения	
Аденокарцинома in situ БДУ	8140/2
Аденокарцинома in situ, ВПЧ-ассоциированная	8483/2 ^а
Аденокарцинома in situ, ВПЧ-независимая	8484/2 ^а
Аденокарцинома БДУ	8140/3
Аденокарцинома, ВПЧ-ассоциированная	8483/3 ^а
Аденокарцинома, ВПЧ-независимая, желудочного типа	8482/3
Аденокарцинома, ВПЧ-независимая, светлоклеточного типа	8310/3
Аденокарцинома, ВПЧ-независимая, мезонефрального типа	9110/3
Аденокарцинома, ВПЧ-независимая, БДУ	8484/3 ^а
Эндометриоидная аденокарцинома БДУ	8380/3
Карциносаркома БДУ	8980/3
Аденоплоскоклеточная карцинома	8560/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Аденоидная базальноклеточная карцинома	8098/3
Карцинома недифференцированная, БДУ	8020/3

Примечание. БДУ — без дополнительного уточнения.

По степени дифференцировки РШМ выделяют:

- 1) Gx — степень дифференцировки опухоли не может быть определена;
- 2) G1 — высокодифференцированная опухоль;
- 3) G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- 4) G3 — низкодифференцированная и недифференцированная опухоль.

В G3 входит не только низкодифференцированный рак, но и недифференцированный, который для всех негинекологических опухолей обозначается как G4.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Лечение РШМ осуществляется по национальным стандартам страны 2019 г. Для выбора оптимального метода терапии необходимо учитывать стадию злокачественного процесса, гистотип опухоли, степень ее дифференцировки, возраст женщины и наличие у нее сопутствующих заболеваний. К радикальным методам относятся хирургический, сочетанный лучевой с радиосенсибилизацией цисплатиной, комбинированный и комплексный. Хирургический метод можно использовать как самостоятельный, либо в сочетании с лучевым (комбинированный), либо как комплексный вместе с химиотерапией, реже — с таргетной терапией.

Объем хирургического вмешательства зависит от распространенности опухолевого процесса (0–IIA, IVA ст.). Все операции, выполняемые по поводу РШМ, можно разделить на 3 группы:

I группа:

1. Ножевая конизация с выскабливанием эндоцервикса.
2. Ампутация шейки матки.
3. Радикальная абдоминальная трахелэктомия.
4. Радикальная влагалищная трахелэктомия.

II группа:

1. Гистерэктомия I типа.
2. Гистерэктомия II типа.
3. Гистерэктомия III типа.
4. Гистерэктомия IV типа.
5. Гистерэктомия V типа.

III группа:

1. Передняя экзентерация таза.
2. Задняя экзентерация таза.
3. Полная экзентерация таза.

В настоящее время существуют 2 классификации гистерэктомий, выполняемых при РШМ. Согласно классификации EORTC (Европейская организация изучения и лечения рака), все они делятся на 5 типов. Классификация

была принята в 2007 г. хирургическим комитетом Gynecological Cancer Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (GCG of the EORTC):

– I тип (простая гистерэктомия) — удаляется матка и до 1 см верхнего участка влагалища, при этом кардинальные связки пересекаются рядом с маткой, мочеточники не выделяются. Эта операция выполняется при раке in situ и IA1 стадии без лимфососудистой инвазии стромы;

– II тип (модифицированная радикальная гистерэктомия) — удаляется матка и до 2 см влагалища, выделяются мочеточники до места их впадения в мочевой пузырь, удаляется медиальная половина параметриев. Используется при РШМ IA1 с лимфососудистой инвазией, IA2 и IB1 (при инвазии стромы до 1 см);

– III тип (радикальная гистерэктомия) — единым блоком удаляются матка, парацервикальная и паравагинальная клетчатки, обе маточно-крестцовые связки, а также верхняя треть влагалища. Маточные артерии перевязываются и пересекаются в местах их отхождения от внутренней подвздошной артерии. Операция выполняется при РШМ IB1-IIA1 стадий;

– IV тип (расширенная радикальная гистерэктомия) — аналогична по объему гистерэктомии III типа, но при ней удаляют $\frac{3}{4}$ влагалищной трубки. Используется редко, только при РШМ IIA2 стадии;

– V тип (частичная экзентерация) — в дополнение к объему, выполняемому при IV типе, удаляется терминальный отдел мочеточника, и/или участок мочевого пузыря и/или толстой кишки. Данную операцию делают при первичной неизлеченности опухоли на шейке матки, а также при центральных или изолированных рецидивах в малом тазу.

При гистерэктомии I типа регионарный лимфоаппарат не удаляется. Начиная с гистерэктомии II типа показана регионарная подвздошная двусторонняя лимфодиссекция. Удаление придатков зависит от возраста пациентки и наличия в них метастазов, чаще у женщин до 45 лет их оставляют. Эти операции применяют и при РШМ IA2-IIA ст.

Вторая, более современная классификация радикальных гистерэктомий была предложена в 2008 г. D. Querleu и С.Р. Mogrow, которые учли возникающие осложнения со стороны мочевого пузыря и разработали нервосберегающие операции. С 2017 г. эта классификация была включена в Европейские алгоритмы лечения РШМ. Она представлена:

1. *Гистерэктомией типа А* — аналогична простой гистерэктомии с минимальной резекцией парацервикса.

2. *Гистерэктомией типа В*, которая состоит из проксимальной резекции пузырно-маточных и маточно-крестцовых связок, при этом туннелируется мочеточник, а парацервикс резецируется на уровне мочеточникового туннеля. Она делится на В1 — с пересечением парацервикса на уровне мочеточника,

B2 — с дополнительным удалением латеральных парацервикальных лимфоузлов (медиальнее обтураторного нерва).

3. *Гистерэктомией типа C*, при которой выполняется резекция пузырно-маточных связок у стенки мочевого пузыря и маточно-крестцовых связок у стенки прямой кишки, полная мобилизация мочеоточника и диссекция парацервикса на стыке с внутренними подвздошными сосудами, представленная операциями: C1 — нервосберегающей, C2 — без сохранения нервов вегетативной нервной системы.

4. *Гистерэктомией типа D*, представленной латеральной расширенной резекцией, которая состоит:

- из D1, характеризующейся параметрэктомией до стенки таза с резекцией гипогастральных сосудов и выделением седалищных нервных корешков;
- D2 — операции типа D1, дополненной резекцией прилегающих к ним фасциальных или мышечных структур.

Типу I, согласно известной классификации Piver M. et al., соответствует тип A по классификации D. Querleu и C.P. Morrow, типу II — тип B, типу III — тип C, типу IV — тип D, аналога типа V в классификации D. Querleu и C. P. Morrow не существует.

Обе классификации включены в национальные стандарты 2019 г.

Необходимость проведения после операции адъювантной терапии зависит от группы онкологического риска пациентки: высокого, промежуточного или низкого.

В группу *высокого* риска входят прооперированные женщины, имеющие:

- метастазы в тазовых лимфатических узлах;
- опухолевые клетки по краю резекции;
- распространение РШМ на параметрий.

При наличии высокого риска достаточно одного фактора для проведения в послеоперационном периоде химиолучевой терапии.

В группу *промежуточного* риска входят женщины, имеющие:

- опухолевые эмболы в лимфатических и венозных капиллярах;
- глубокую инвазию стромы ($> \frac{1}{3}$ толщины шейки матки);
- низкую степень дифференцировки опухоли (G3);
- размеры опухоли равные или > 3 см.

При наличии двух или более признаков пациентке показан курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Адъювантное лучевое лечение не проводят женщинам, имеющим РШМ с низким риском, у которых отсутствуют все перечисленные выше факторы. ДЛТ также показана при аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном РШМ низкого и промежуточного риска. Послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленного первичного очага и зон регионарного метастазирования осуществляется с захватом культи влагалища в режиме традиционного фракционирования разовой опухолевой

дозой (РОД) 1,8–2 Гр до суммарной опухолевой дозы (СОД) 44–45 Гр на высокоэнергетических ускорителях с использованием современной техники облучения (рис. 30).

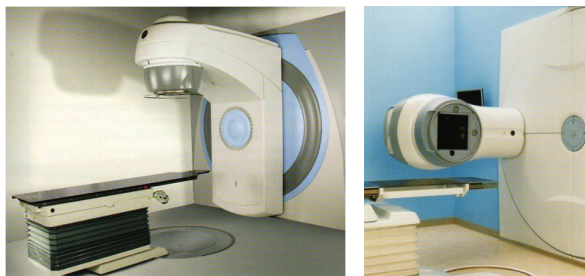


Рис. 30. Линейный ускоритель

При обнаружении метастатического поражения лимфатических узлов общей подвздошной группы дополнительному облучению подвергается зона брюшинных (поясничных) лимфатических узлов до СОД 44 Гр.

Сочетанная лучевая терапия РШМ IB2–IVA стадии может быть также использована как самостоятельный метод лечения. Основная цель последнего — излечить злокачественную опухоль, максимально щадя здоровые органы и ткани. Самостоятельная лучевая терапия, согласно национальным стандартам 2019 г., реализуется по трем программам:

- радикальной, которая направлена на полное излечение пациентки от РШМ и регионарных метастазов за счет подведения канцерацидных доз (к основному очагу — до 70 Гр, к зонам метастазирования — до 60 Гр);
- паллиативной, способствующей уменьшению размеров опухолевого очага метастазов и приводящей к стабилизации злокачественного процесса, при этом СОД составляет не более 40–50 Гр;
- симптоматической, которая снижает или уменьшает степень выраженности симптомов, ухудшающих качество жизни пациентки; при РШМ — это чаще всего болевой синдром, связанный с наличием метастазов в поясничном отделе позвоночника; вопрос о дозе решается индивидуально.

Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) — радикальный метод лечения РШМ. Она состоит из дистанционной лучевой терапии и внутритростной гамма-терапии, которая является одним из видов брахитерапии. Более того, при отсутствии противопоказаний всем пациенткам показано одновременно с ДЛТ введение цисплатина в дозе 40 мг/м² 1 раз в нед. (от 4 до 6 раз).

При IB2–IVA стадиях наибольшее применение имеет одновременная химиолучевая терапия. Облучение первичного опухолевого очага и зон регионарного метастазирования проводится в режиме традиционного

фракционирования дозы: РОД — 1,8–2 Гр до СОД — 44–50 Гр, предпочтительно на высокоэнергетических ускорителях с использованием современной техники облучения. Пациенткам с метастатическим поражением общих подвздошных и/или парааортальных лимфоузлов проводится одновременное облучение малого таза и зоны парааортальных лимфоузлов: РОД — 1,8–2 Гр, СОД — 44–50 Гр. Внутриполостная брахитерапия на аппарате MicroSelectron-HDR присоединяется без перерыва в лечении после завершения ДЛТ (рис. 31).

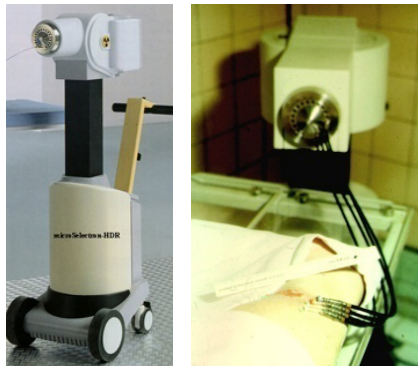


Рис. 31. MicroSelectron-HDR

Для брахитерапии в мире используется целый ряд аппаратов: Brachytron, Omnitron, Catherton, Ralstron, Gammamed, Curitron, Cerviton и MicroSelectron-HDR. Внутриполостная гамма-терапия проводится почти во всех онкологических учреждениях Республики Беларусь на аппарате MicroSelectron-HDR, в котором радиоактивным источником служит изотоп ^{192}Ir (один источник активной длиной 1 см). Он автоматически вводится в половые пути пациентки через специальный эндостат, составные части которого вставляют во влагалище и полость матки. В большинстве случаев эта процедура безболезненная.

Метод химиотерапии РШМ относится к дополнительным и используется либо как неоадьювантный, либо как адьювантный. Сам по себе он является лишь паллиативным методом лечения.

Неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) показана в тех случаях, когда лечение сочетанным лучевым методом местнораспространенного РШМ может привести к серьезным осложнениям, то есть при наличии противопоказаний, перечисленных ранее. В этом случае необходимо перевести опухоль в резектабельное состояние, чтобы ее можно было удалить. При неоадьювантной ПХТ обычно используют следующую схему: цисплатин 50 мг/м²

в 1-й день, винкристин 1 мг/м² в 1-й день и блеомицин 25 мг/м² в течение 6 ч в 1–3-й дни. Все цитостатики вводят в вену и проводят 3 курса ПХТ с перерывом 10 дней. Через 3 нед. после лечения при наличии резектабельности опухоли выполняют операцию. Используют и некоторые другие схемы полихимиотерапии.

В случае первичной неизлеченности опухоли при ПХТ рекомендуют применять следующие комбинации цитостатиков: цисплатин + ифосфамид; цисплатин + 5-фторурацил; цисплатин + гемцитабин; цисплатин + паклитаксел; цисплатин + паклитаксел + ифосфамид; цисплатин + этопозид + митомицин С; цисплатин + ифосфамид + 5-фторурацил; цисплатин + блеомицин + ифосфамид. Эти же схемы можно использовать также при паллиативной терапии у тех пациенток, которым противопоказаны методы хирургического и лучевого лечения.

В результате проведенной специальной терапии независимо от метода лечения РШМ 5-летняя выживаемость в мире составляет: при IA стадии — 95–100 %; при IB стадии — 75–90 %; при II — 75–90 %; при III — 35–63 %; при IV — 5–18 %. В Беларуси аналогичный показатель при I–II стадиях равен 86,3 %; III — 45,3 %; IV — 11,3 %.

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Медицинская профилактика РШМ занимается предупреждением возникновения новообразования, куда обязательно входит вакцинация, ранним выявлением предопухолевой патологии и начальных стадий карциномы и диспансеризацией пациенток, получивших радикальное и паллиативное лечение. Профилактика делится на первичную, вторичную и третичную и охватывает большой возрастной период женского населения страны — с 9 до 65 лет, а также всех пациенток, независимо от возраста, пролеченных от РШМ в онкологических учреждениях Беларуси.

Возраст женщин, которым должна проводиться медицинская профилактика РШМ:

- 1) вакцинация — женское население с 9 до 45 лет;
- 2) популяционный скрининг — женщины с 30 до 65 лет;
- 3) диспансеризация — женщины, лечившиеся от РШМ, с 20 до 85 лет.

После подтверждения ВОЗ в 1996 г. того, что причиной возникновения РШМ являются высокоонкогенные штаммы ВПЧ, ученые стали работать над созданием вакцин, способных предотвратить развитие рака, и только после их создания, изучения свойств и регистрации в 2006 г. ВОЗ разрешила их использовать. К 2022 г. были зарегистрированы уже 6 вакцин, которые делятся на 3 группы: бивалентные (Церварикс, Цеколин и Вальринвакс), тетравалентные (Гардасил-4, Цервавакс) и девятивалентная (Гардасил-9).

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Этот вид профилактики для всех опухолей представляет систему регламентированных социально-гигиенических, генетических и иммунологических мероприятий, а также усилия самих женщин, направленные на предупреждение заболевания за счет устранения или уменьшения воздействий на организм неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни.

Медицинская первичная профилактика РШМ отличается от аналогичного мероприятия, проводимого для всех злокачественных заболеваний. Для первичной профилактики РШМ характерны кроме санитарно-гигиенических еще и иммунологические мероприятия, к которым относится вакцинация. Санитарно-гигиеническими являются методы борьбы с факторами, способными привести к развитию рака: курение, неправильное питание, ионизирующее излучение, профессиональные канцерогены, потребление алкоголя, контрацептивы и низкая физическая активность.

Вакцинация

В настоящее время основным методом первичной профилактики РШМ является **вакцинация**, которая включена в национальные программы 125 (64 %) стран мира. На сегодняшний день существует 6 вакцин: Церварикс (Бельгия), Цеколин (Китай), Валринвакс (Китай), Гардасил (США), Цервавак (Индия), Гардасил-9 (США). По данным ВОЗ, национальные программы вакцинации запущены в Австралии, Новой Зеландии, Швеции, Дании, Бельгии, Германии, Канаде, США, Бразилии, Великобритании и многих других странах (рис. 32).

Цель вакцинации: иммунизация девочек, мальчиков, подростков, молодых женщин и мужчин вирусоподобными частицами для стимулирования выработки нейтрализующих антител против высоко- и низкогенных штаммов ВПЧ и предотвращения РШМ и некоторых других заболеваний, вызываемых ими.

Первая вакцина, предназначенная для профилактики РШМ, была зарегистрирована в 2006 г. На сегодняшний день существует 6 вакцин: три — бивалентные, две — 4-валентные и одна — 9-валентная. В состав всех вакцин входят вирусоподобные частицы против штаммов ВПЧ 16-го и 18-го, а 9-валентная содержит еще аналогичные частицы против высокоонкогенных типов вируса: 31-го, 33-го, 45-го, 52-го и 58-го. 4-валентные и 9-валентная вакцины имеют в своем составе вирусоподобные частицы против низкоонкогенных штаммов ВПЧ 6-го и 11-го. Вакцины изготовлены по новой технологии на основе рекомбинантной ДНК и клеточных культур из очищенного структурного белка L1. Он собирается самостоятельно и образует

специфические пустые оболочки ВПЧ. Они называются вирусоподобными частицами. В связи с этим в вакцинах отсутствует жизнеспособный биологический материал, поэтому она не способна приводить к инфицированию организма. Кроме вирусоподобных частиц в состав вакцины входят адьюванты, но нет антибиотиков и консервантов.

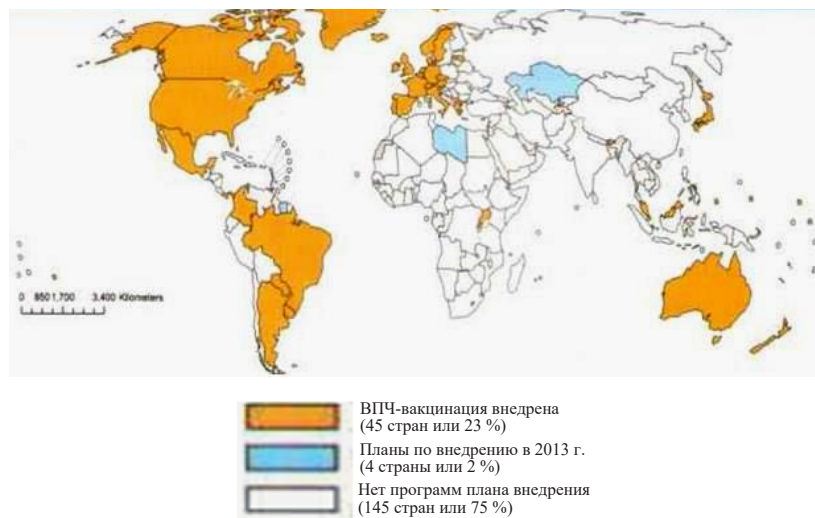


Рис. 32. Страны, имеющие программы по вакцинации

В национальный календарь профилактических прививок в Беларуси с 1 января 2025 г. включена бесплатная вакцинация против инфекции, вызванной ВПЧ, всем девочкам в возрасте 11 лет (по согласованию с родителями). До этого года в Республике Беларусь вакцинация проводилась на платной основе в возрасте от 9 до 45 лет. Вакцинация для мальчиков на платной основе отсутствовала.

Бивалентные вакцины работают против ВПЧ 16-го и 18-го типов. К ним относятся:

1. Церварикс (Cervarix) (рис. 33). Вначале она была зарегистрирована для применения у девочек в возрасте 9–14 лет в виде 2-дозовой вакцины с интервалом 5–13 мес. В дальнейшем возраст прививаемых женщин увеличили. В возрасте ≥ 15 лет рекомендуют вводить 3 дозы вакцины по схеме: 0 (а); 1–2,5 мес. (б) и 5–12 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 1–2,5 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 5–12 мес. — 3-я инъекция после первой. Женщинам, живущим половой жизнью, в возрасте до 45 лет проводится 3-разовая вакцинация.



Рис. 33. Бивалентная вакцина Церварикс

2. Цеколин (Cecolin) (рис. 34). Вакцина зарегистрирована для применения у девочек в возрасте 9–14 лет в виде 2-разового введения с интервалом в 6 мес. С 15 до 45 лет следует проводить 3-разовую вакцинацию по схеме: 0 (а); 2–3 мес. (б) и 6–7 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 2–3 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 6–7 мес. — 3-я инъекция после первой.



Рис. 34. Вакцина Цеколин (Cecolin)

3. Валринвакс (Walrinvax) (рис. 35). Вакцина зарегистрирована для введения девочкам в возрасте 9–14 лет в виде 2-разовых инъекций с интервалом 6 мес. В возрасте 15 лет и старше — 3-разовое введение по схеме: 0 (а); 2–3 мес. (б) и 6–7 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 2–3 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 6–7 мес. — 3-я инъекция после первой.



Рис. 35. Вакцина Валринвакс (Walrinvax)

4. Гардасил-4 (Gardasil) (рис. 36). Квадριвалентная вакцина (против типов ВПЧ 6-го, 11-го, 16-го и 18-го) зарегистрирована для применения у девочек и мальчиков в возрасте 9–13 лет в виде 2-разовых инъекций с перерывом в 6 мес. С 14 до 45 лет рекомендовано вводить 3 раза по схеме: 0 (а); 1–2 мес. (б) и 4–6 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 1–2 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 4–6 мес. — 3-я инъекция после первой.



Рис. 36. Вакцина Гардасил-4

5. Цервавак (Cervavac) (рис. 37). Вакцину рекомендуется применять у мальчиков и девочек в возрасте 9–14 лет 2 раза с интервалом 5–13 мес., с 15 лет и старше следует проводить 3-дозовый курс по схеме: 0 (а); 1–2 мес. (б); 4–6 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 1–2 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 4–6 мес. — 3-я инъекция после первой. Она работает против четырех ВПЧ: 6-го, 11-го, 16-го и 18-го.



Рис. 37. Вакцина Цервавак (Cervavac)

6. Гардасил-9 (Gardasil-9) (рис. 38). Девятивалентная вакцина работает против 6-го, 11-го, 16-го, 18-го, 32-го, 33-го, 45-го, 52-го, 59-го типов ВПЧ. Вакцину рекомендуется применять у девочек и мальчиков в возрасте 9–14 лет 2 раза с интервалом от 5 до 13 мес. между дозами. С 15 до 45 лет рекомендуется проводить 3-дозовый курс по схеме: 0 (а); 1–2 мес. (б) и 4–6 мес. (в), где а — 0 — 1-я инъекция; б — через 1–2 мес. — 2-я инъекция после первой; в — через 4–6 мес. — 3-я инъекция после первой.



Рис. 38. Вакцина Гардасил-9 (Gardasil-9)

Все вакцины хранятся при температуре $+2...-8^{\circ}\text{C}$, защищенном от света месте, желательно в холодильнике. Срок хранения зависит от вакцины. Церварикс, Гардасил-4 и Гардасил-9 можно хранить даже вне холодильника до трех дней.

Все вакцины вводятся внутримышечно в дельтовидную мышцу в дозе 0,5 мл по схеме, которая зависит от возраста пациента. Внутримышечное введение способствует быстрому попаданию препарата в лимфатические узлы, а содержащиеся в ней адъюванты приводят к развитию противовоспалительной реакции и к запуску ложного гуморального ответа с формированием стойкой иммунной памяти.

Установлено, что после проведения двух- или трехразового курсов вакцин титр антител в крови остается высоким в течение 12 лет после введения Церварикса и Гардасила, а после 9-валентной вакцины антитела сохраняются в течение 6 лет, при этом отсутствуют заболевания на шейке матки, связанные с вирусами 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов.

С момента начала вакцинации до настоящего времени не обнаружено каких-то серьезных проблем с безопасностью, однако встречаются местные или легкие системные реакции. Во время первой инъекции вакцины редко, но могут развиваться тяжелые осложнения, требующие экстренной помощи. К ним относятся: повышение температуры тела до 40°C , отек в месте инъекции до 8 см и более, анафилактический коллапс или шок, церебральное расстройство и судороги.

Для некоторых вакцин обнаружена перекрестная защита. Установлено, что она существует для бивалентной вакцины Церварикс от ВПЧ 31-го, 33-го и 45-го типов, а также от 35-го и 58-го, но в меньшей степени (рис. 39).

Однако защита от перечисленных вирусов непостоянна и со временем ослабевает. Обнаружен также защитный эффект вакцины Сесолин в отношении 31-го, 33-го и 45-го штаммов ВПЧ, но он статистически не значим. Для остальных четырех вакцин перекрестного эффекта установить до настоящего времени не удалось.

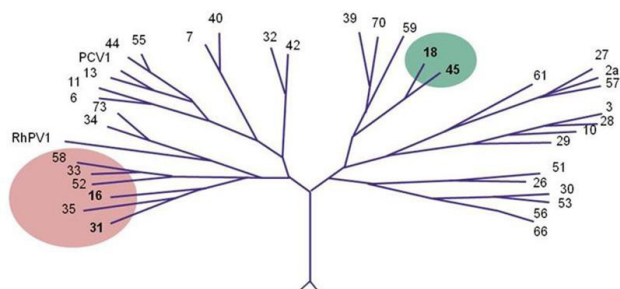


Рис. 39. Род Альфа-папиллома-вирусов (филогенетическое дерево ВПЧ)

К проведению вакцинации ряд авторов указывает следующие противопоказания: наличие в анамнезе опасной для жизни аллергической реакции на любой компонент ВПЧ-вакцины или к предыдущей дозе данной вакцины. Перед вакцинированием необходимо обязательно предупредить врача, если у прививаемого человека: какая-нибудь другая серьезная аллергия, включая аллергию на дрожжи (т. к. вакцины выработаны на дрожжах рода *Saccharomyces cerevisiae*); умеренная болезненность на введение предыдущей дозы вакцины; плохое самочувствие перед запланированной вакцинацией (могут временно не прививаться); наличие беременности (или ее планирование) на протяжении всего курса вакцинации. После окончания полного курса ВПЧ-вакцинации беременность рекомендуется только через 3 мес.

Противопоказанием для введения вакцины также служит наличие предраковых заболеваний шейки, влагалища и вульвы. Вакцинация возможна только после лечения и подтверждения отсутствия заболевания цитологическим методом. К противопоказаниям относятся: возраст менее 9 лет; нарушение процессов свертывания крови; тромбоцитопения; гемофилия; прием антикоагулянтов; затрудненность дыхания; охриплость голоса; бледность кожи; тахикардия.

После выполнения вакцинации у пациента либо сразу, либо через какой-то промежуток времени могут возникнуть местные и общие реакции, которые встречаются в 1,0 % случаев. К местным относятся: припухлость в месте инъекции, покраснение, болезненность, зуд. Они длятся не более 5 дней и проходят самостоятельно. К общим, которые требуют лечения, относятся: повышенная температура тела, головная боль, гастроэнтероколит, воспаление органов малого таза, головокружение и назофарингит.

Изучение влияния вакцины Церварикс на организм белорусских женщин позволило диагностировать наличие у них следующих местных реакций: боль, покраснение, припухлость (71,1 %), зуд и сыпь в месте введения (2,1 %). Из общих реакций наблюдались: головная боль (30,2 %),

миалгия (14,6 %), повышение температуры тела (3,1 %) и диспепсические расстройства (11,5 %).

Последние данные ВОЗ, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют, что после вакцинации крайне редко развиваются аутоиммунные нарушения, не повышается риск развития синдрома Гийена-Барре, паралича Белла, комплексного регионарного болевого синдрома, тахикардии. Более того, отсутствует связь между вакцинацией и бесплодием. Считается, что не следует рекомендовать вакцинацию беременным женщинам. Хотя в литературе описано исследование, включающее 25 тыс. женщин, у которых сочеталась вакцинация с беременностью. Анализ этой группы женщин показал, что беременность у этих женщин протекала без осложнений: отсутствовали самопроизвольные аборты, невынашивание и патологические изменения у плода. Несмотря на это вакцинация при беременности остается противопоказанием. ВОЗ считает возможным вакцинацию при кормлении.

Девочки и женщины, у которых обнаружены онкогенные штаммы ВПЧ, должны получать только 3-разовую схему введения вакцины.

При обследовании девушек 14–19 лет, проведенном до и после вакцинации, было обнаружено снижение содержания различных высокоонкогенных штаммов ВПЧ (рис. 40).



Рис. 40. Динамика распространенности типа ВПЧ, против которого проводится вакцинация у девушек 14–19 лет, до и после внедрения вакцины против ВПЧ в США

В настоящее время установлено, что двухдозовая схема вакцинации должна применяться в основной группе с 9 до 26 лет и даже иногда до 45 лет и иметь минимальный интервал между введением 6 мес., хотя более эффективен, по мнению некоторых ученых, интервал в 12 мес. Доказано, что в 9-летнем возрасте у девочек и мальчиков можно использовать одноразовую схему, хотя этот вариант еще не был включен ВОЗ до 2022 г. в схему вакцинации. Одноразовая вакцинация обеспечивает эффект, сопоставимый

с двухдозовой схемой по эффективности и продолжительности защиты, и финансово доступна, что способствует большему охвату населения вакцинацией.

Следует помнить, что вакцинация:

- в меньшей степени защищает от заболеваний, вызванных типами ВПЧ, если не содержит вирусоподобных частиц, действующих против этих вирусов;
- не может защитить, как и любая другая вакцина, всех вакцинированных;
- не заменяет и не отменяет проведения мероприятий вторичной профилактики — скрининга.

С момента использования вакцины в мировой практике прошло 17 лет. Ее эффективность изучена за этот период в различных странах. В исследовании, охватывающем более 60 млн человек, где сравнивалось содержание ВПЧ до и после вакцинации, обнаружено снижение содержания вирусов 16-го и 18-го типов на 83 %. Среди девочек в возрасте 13–19 лет — на 66 %, среди женщин 20–24 лет — также на 66 %. В результате наблюдения за 1 млн привитых женщин в возрасте 10–30 лет риск развития РШМ был на 88 % ниже, чем у непривитых. Среди женщин до 30 лет, получавших бивалентную вакцину в возрасте 12–13 лет, РШМ практически не встречался. Отмечен высокий эффект от использования квадριвалентной вакцины Гардасил, который проявлялся высоким уровнем защиты (до 100 %) от аногенитальных бородавок, связанных с ВПЧ 6-го и 11-го типов. Через 4 года после введения бивалентной вакцины Церварикс в 93 % случаев отмечено снижение инфекций ротовой полости, вызванной ВПЧ.

Большую роль в эффективности вакцинации играет процент охвата населения. При охвате от 50 до 70 % эффект незначительный и составляет лишь снижение заболеваемости РШМ на 10 %, то есть охват населения должен быть более высоким.

Оценивая экономическую эффективность вакцинации против фоновых, предраковых заболеваний и РШМ, установлено, что она достаточно высока, т. к. позволяет существенно снижать заболеваемость предраковыми заболеваниями РШМ.

Но ограничиться только вакцинацией женщин недостаточно, необходимо проведение вторичной профилактики РШМ, основным методом которой является различного вида скрининг.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Основным методом вторичной профилактики РШМ является скрининг, цель которого — выявить предраковые заболевания и ранние стадии рака. Любой скрининг включает 3 этапа:

- I этап — деление женщин на 2 подгруппы: здоровые и имеющие заболевание;

– II этап — деление заболевших пациенток также на 2 подгруппы: с фоновыми заболеваниями и предраковыми;

– III этап — формирование групп диспансерного наблюдения для акушеров-гинекологов в зависимости от наличия заболевания у женщины.

Для всех женщин существует 2 вида скрининга: организованный и неорганизованный. К первому относится селективный и популяционный скрининги, ко второму — оппортунистический.

Селективный скрининг — это вид организованного обследования женщин, входящих в группы риска и состоящих на диспансерном учете у акушеров-гинекологов. Этим женщинам врач регулярно приглашает на прием, обследует и лечит согласно предусмотренному плану диспансеризации.

Популяционный скрининг — это организованное обследование основной массы людей (популяции), подписавших согласие на обследование по программе ВОЗ или национальной программе, учитывающей эпидемиологические особенности заболевания в той стране, где он проводится.

Популяционный скрининг по предложению ВОЗ используется только при трех типах рака, которые соответствуют ее требованиям. К ним относятся: рак молочной железы, РШМ и колоректальный рак. Популяционный скрининг должен решать 3 основные задачи:

1. Выявление женщин с предраковой патологией или ранней стадией РШМ.

2. Направление женщин с выявленной патологией на шейке матки для дальнейшего обследования к врачу акушеру-гинекологу.

3. Определение группы риска среди женщин, у которых может иметь место или уже развивается злокачественная опухоль.

Основываясь на требованиях ВОЗ, ученые предложили и разработали 5 тестов, которые следует использовать для популяционного скрининга РШМ:

- 1) цитологический (традиционный и жидкостной);
- 2) ко-тест: одновременное сочетание цитологического метода с генотипированием;
- 3) тест триажа, состоящий из цитологии с последующим ВПЧ-генотипированием;
- 4) первичный ВПЧ-скрининг с последующей цитологией, если обнаружен вирус;
- 5) только ВПЧ-генотипирование с определением вируса 16-го и 18-го типов.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Цитологический тест представлен традиционным и жидкостным методами, в основе которых лежит взятие мазков с экзо- и эндоцервикса для определения в них клеток с изменениями, характерными для рака и предраковых заболеваний. Автором традиционного цитологического метода является американский ученый Папаниколау, предложивший в 1923 г. брать мазки с шейки матки и окрашивать их по разработанному им методу, который в честь автора был назван Рар-тест. В 1943 г. Папаниколау опубликовал монографию «Диагностика рака матки путем изучения влагалищных мазков». В настоящее время Рар-тест является одним из основных методов скрининга РШМ, который используют по рекомендации ВОЗ с 1949 г. в большинстве стран мира для цитологической диагностики предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ. Использование Рар-теста для скрининга в странах Европы, США, Японии, Австралии за последние 40–50 лет привело к снижению заболеваемости РШМ на 80–90 %. При исследовании было установлено, что снижение заболеваемости и смертности от РШМ зависит от возраста женщин, включенных в исследование, и частоты проведения теста (табл. 5).

Таблица 5

Влияние возраста и частоты проведения скрининга на его эффективность

Частота скрининга	Возраст	Снижение заболеваемости, %	Среднее число мазков
Каждые 10 лет	25–64	64,0	5
Каждые 5 лет	35–64	70,0	6
Каждые 5 лет	25–64	82,0	8
Каждые 3 года	25–64	90,0	13
Каждый год	20–64	93,0	45

Установлено, что процент охвата населения более активно снижает показатели заболеваемости и смертности. Так, в Исландии, где охват цитологией женщин приближался к 100 %, смертность снизилась на 80 %, а в Норвегии (охват 5 %) — на 10 %. Существенную роль играют также периодичность обследования, возраст женщины на момент начала и окончания скрининга. В различных странах возраст начала обследования варьирует от 15 до 35 лет, скрининговый интервал — от 1 года до 5 лет. В течение жизни женщина может сдать от 6 до 50 мазков. Оптимальным возрастом женщины для начала скрининга считается 25–30 лет, хотя в последние годы число заболевших РШМ более молодых женщин неуклонно растет, что заставило врачей некоторых стран брать мазки либо с момента начала половой жизни, либо с 21 года. Интервалы между взятием мазков, согласно Европейским рекомендациям, не должны

превышать 3–5 лет. Уменьшение интервала между мазками до 1–2 лет нецелесообразно, т. к. растут экономические затраты, а эффективность диагностики РШМ не улучшается, оптимальным сроком для перерыва является 3 года. Только женщинам, которым выполнена трансплантация органов, пациенткам с ослабленным иммунитетом и пролеченным по поводу HSIL-CIN II, HSIL-CIN III, скрининг следует проводить через один или два года.

Имеются определенные достоинства и недостатки традиционного цитологического скрининга. К **достоинствам** относятся: длительное использование метода в практике, соответствие его всем требованиям ВОЗ, доступность, безболезненность и безопасность получения материала для исследования, возможность выявления предраковых заболеваний и ранних стадий РШМ; небольшая стоимость, исследования эндо- и экзоцервикса в динамике на всем протяжении, быстрота постановки диагноза (в течение 10 мин по *cito*, а при обычной диагностике — в течение 30 мин) и сопоставимость полученных результатов в большинстве случаев с данными гистологического исследования. К **недостаткам** цитологического метода следует отнести: неправильный забор материала, взятие мазка только с экзоцервикса без эндоцервикса, нанесение микротравм на шейку во время взятия мазка, неправильная оценка данных на всех этапах исследования, невысокая чувствительность метода (45–69 %), хотя есть работы, где указан более высокий процент его чувствительности (до 90 %), невозможность точного определения наличия в мазке ВПЧ; дефекты в приготовлении мазка на всех этапах; плохое качество подготовки врачей клинической лабораторной диагностики. Эти недостатки можно быстро ликвидировать, т. к. все они связаны с человеческим фактором.

На основании изучения длительности использования традиционного метода в медицине установлено, что для уменьшения недостатков этого вида цитологического теста необходимо, по мнению многих ученых, придерживаться четырех правил:

1. Правильно обучать медицинский персонал забору мазков для цитологического исследования и нанесению мазка на стекло для микроскопического изучения.

2. Избегать за 2 дня до взятия мазков проведения вагинальных обследований, спринцеваний и кольпоскопии.

3. Использовать для забора мазков (традиционная цитология) в Беларуси только стерильную апиерогенную нетоксичную цитошетку «Юнона» и ни в коем случае не применять пинцет или другие инструменты.

4. Брать обязательно 2 мазка различными цитощетками: одной — со всей наружной поверхности шейки, второй — из цервикального канала, доводя цитошетку в нем до внутреннего зева. По показаниям следует взять мазки вокруг наружного зева цервикального канала или с других наиболее подозрительных мест шейки матки.

Эффективность цитологического скрининга РШМ получила подтверждение методом «случай — контроль», при этом риск развития рака в 5–10 раз выше у женщин, никогда не участвующих в нем.

Разработаны и существуют в настоящее время следующие Международные рекомендации по цитологическому скринингу РШМ:

1. Скрининговое (досимптомное) обследование всех женщин на РШМ следует проводить через 3 года после начала половой жизни, но не позже 21 года.

2. Начиная с 30-летнего возраста пациенткам с тремя последовательными отрицательными результатами при исследовании цитологических мазков из шейки матки скрининг проводится каждые 3 года, а женщинам с факторами риска (ВПЧ, ВИЧ) — ежегодный скрининг РШМ.

3. Женщины 65 лет и старше с тремя и более нормальными результатами анализа за последние 10 лет должны быть исключены из скрининга.

4. Переболевшим РШМ, имеющим папилломовирусную инфекцию или ослабленную иммунную систему, скрининг желательно продолжить после 65 лет.

5. У женщин с удаленной маткой или шейкой матки не берут этот анализ, если операция выполнена не из-за рака или предракового заболевания шейки матки.

6. Те, у кого было удалено только тело матки, а шейка оставлена, должны продолжить участие в скрининге на общих основаниях.

Цитологическое заключение не является окончательным диагнозом, а только предварительным, поскольку полученный материал может присутствовать при различных злокачественных процессах и, более того, он не позволяет судить о прорастании опухоли в окружающие ткани. Поэтому цервикальная цитология служит только ориентировочным тестом для скрининга, на основании которого решается вопрос о необходимости дальнейшего обследования женщины и, в первую очередь, вопрос о необходимости взятия биоптата с шейки матки и соскоба из цервикального канала.

Цитологический (традиционный) скрининг позволяет предварительно разделить женскую популяцию на 2 группы: здоровых женщин (без патологии в мазках) и женщин, имеющих изменения, свидетельствующие о возможности наличия предраковых либо раковых заболеваний шейки матки. Этот вид обследования является нужным, но ориентировочным инструментом для диагностики патологических изменений на шейке матки.

При цитологическом исследовании в мазках можно обнаружить воспалительные процессы, вызванные различными инфекционными агентами; предраковые изменения; раковые клетки. У пациенток с наличием ВПЧ диагностируются также хламидии (19,1 %), которые сочетаются с бактериальным вагинозом и генитальным герпесом, что свидетельствует о необходимости выполнения им ПЦР, которая позволяет выявить следующие патогенные агенты: ВПЧ высокого онкогенного риска (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го,

52-го, 58-го, 59-го, 67-го); ВПЧ 6-го, 11-го типов; вирус Эпштейна–Барр; вирус простого герпеса I–II типов; трихомонады; хламидии и уреаплазмы.

В зависимости от места взятия мазков с шейки матки цитологические исследования делятся:

1) на «обзорную» цитограмму, когда берется содержимое со всей влажной поверхности шейки матки — экзоцервикса;

2) прицельную — взятие мазка по показаниям с наиболее измененного *ad oculis* участка экзоцервикса либо вокруг наружного зева с захватом небольшого участка цервикального канала;

3) эндоцервикальную — взятие мазка из цервикального канала.

В зависимости от метода приготовления цитологического препарата для осмотра полученных мазков существуют две технологии:

1) традиционная цитология;

2) жидкостная цитология.

Также существуют два метода для оценки полученного материала:

1) мануальный, то есть выполнение микроскопии цитологического мазка, которую проводит врач;

2) автоматизированный, при котором используется компьютерное программирование, включающее сканирование и распознавание клеток.

В настоящее время наиболее распространен в мире традиционный цитологический метод в слаборазвитых странах и жидкостная цитология в экономически развитых. Для выполнения традиционной цитологии имеется большой набор инструментов, представленный на рис. 41.



Рис. 41. Цитощетки и шпатели, выпускаемые отечественной фирмой «Симург»

В Беларуси, с учетом современной локализации РШМ, чаще располагающегося в цервикальном канале, чем на экзоцервиксе, оптимальным инструментом для взятия мазка является цитощетка «Юнона» производства отечественной фирмы «Симург» (рис. 42).



Рис. 42. Цитощетка «Юнона»:
а — видоизмененная; б — обычная

Материал одновременно берется несколькими цитощетками, но не менее двух: одной — со всей поверхности шейки (рис. 43, а), второй — из цервикального канала (рис. 43, б). Стандартная цитощетка сгибается на 90°, а вторая — не изменяется, поскольку вводится в цервикальный канал (рис. 43).

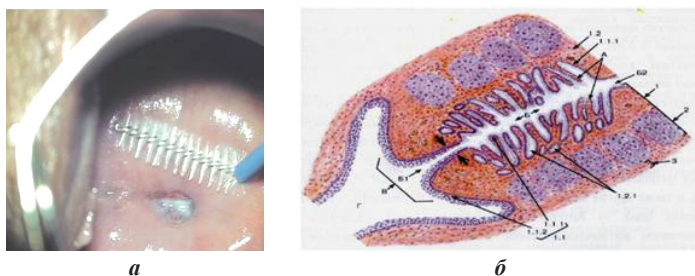


Рис. 43. Техника взятия стандартных мазков:
а — с эктоцервикса; б — с эндоцервикса

Взятие материала с эктоцервикса производится со всей влагалищной части шейки матки изогнутой цитощеткой (так называемый «обзорный» мазок (рис. 43, а). Затем эктоцервикс повторно вытирается ватным тампоном и в цервикальный канал обязательно до внутреннего зева вводится стандартная цитощетка, которая извлекается путем вращения по часовой стрелке не менее 6 раз. Последнее необходимо для того, чтобы щетинки цитощетки попали в железы цервикального канала, поскольку именно там располагаются злокачественные клетки. В случае выявления ad os oculis подозрительных участков на шейке матки с них берется дополнительный мазок 3-й цитощеткой, а при наличии патологических изменений вокруг наружного зева цервикального канала надо взять мазок еще одной стерильной, но уже видоизмененной цитощеткой (рис. 44).



Рис. 44. Цитощетка для взятия мазка вокруг наружного зева цервикального канала

Цитощеткой вокруг наружного зева в обязательном порядке дополнительно берутся мазки у молодых женщин от начала половой жизни до 45 лет (рис. 45).

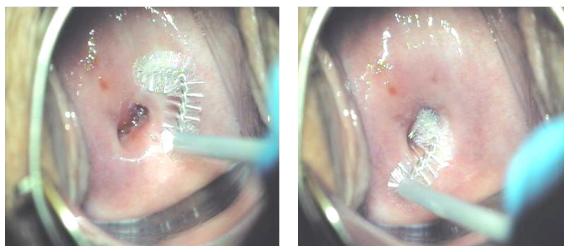


Рис. 45. Техника взятия мазка у женщин вокруг наружного зева цервикального канала

Перед забором материала ватным тампоном из экзоцервикса убирается слизь, кровь, некротические массы и, если возможно, бактерии.

Перед взятием мазка с экзоцервикса инструменты для забора должны быть сухими и стерильными, стекла — чистыми, заранее обезжиренными и маркированными на одном из узких концов. Специалист, взявший мазок (врач, акушерка), должен уметь правильно нанести его на стекло. Имеются данные, что при традиционном способе нанесения клеточного материала с цитощетки на предметное стекло переносится только 20–30 % всех взятых клеток, а остальные остаются на инструменте, то есть не все содержимое инструмента может быть перенесено на предметное стекло. Более того, в материале будет содержаться много слизи, элементов крови и воспаления, что не позволит врачу правильно поставить диагноз. Все мазки в зависимости от нанесения материала на стекло делятся по адекватности на 3 вида: *полноценные* (адекватные) мазки, *недостаточно полноценные* (недостаточно адекватные) и *неполноценные* (неадекватные).

При переносе с цитощетки материала, взятого с экзоцервикса, следует каждой стороной инструмента провести по стеклу, а при эндоцервикальном мазке необходимо цитощетку перемещать по стеклу, вращая ее вокруг своей оси, чтобы со всех сторон цитощетки клетки оказались на стекле (рис. 46).

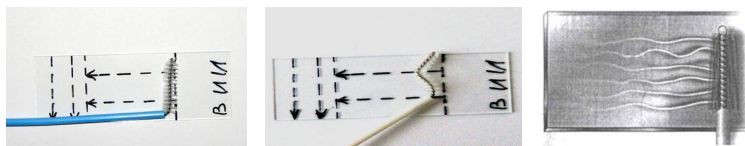


Рис. 46. Нанесение мазка, взятого с шейки матки, области наружного зева и эндоцервикса на стекла различными формами цитощеток

Существуют также определенные правила нанесения взятого материала на стекло:

- 1) мазок должен начинаться на 1 см от узкого края предметного стекла и заканчиваться примерно на расстоянии 1,5 см от другого его края;
- 2) мазок не должен достигать длинного края стекла, между мазком и краем предметного стекла должно оставаться расстояние примерно 0,3 см;
- 3) хороший мазок должен быть максимально тонким (максимально приближающимся к однослойному), равномерной толщины на всем протяжении;
- 4) клетки в мазке должны быть равномерно распределены, все участки мазка должны хорошо просматриваться и не содержать «толстые участки», состоящие из скопления или комплексов клеток.

Недопустимо наносить содержимое обеих цитощеток, используемых для экзо- и эндоцервикса, на одно стекло. Каждый мазок, взятый с различных участков, наносится отдельно на разные стекла. При переносе содержимого на стекло обнаруженные цитологом раковые клетки приведут к необходимости взятия биоптата с шейки и выскабливания цервикального канала. При отсутствии раковых клеток на шейке, но присутствии их в цервикальном канале показаний к биопсии нет, но есть — к выполнению соскобов слизистой цервикального канала и полости матки. Мазок должен быть обязательно маркирован. На стекле следует написать номер исследования. Стекло обычно ставится в специальный контейнер, высушивается в течение 3–5 дней на воздухе и доставляется в цитологическую лабораторию не позднее 10 дней после взятия мазков. Сотрудник цитологической лаборатории контролирует маркировку препарата, правильность заполнения направления и регистрирует его в лабораторном журнале.

Направление на цитологическое исследование заполняется врачом с ответом на все графы и обязательной подписью (приложение).

Метод жидкостной цитологии

В основе жидкостной цитологии, предложенной в 90-х гг. прошлого столетия, лежит взятие материала с шейки матки лишь одной специальной щеткой Cervex-Brush Combi, отличной от применяющихся при традиционной цитологии. Мазки, взятые одновременно с экзо- и эндоцервикса, помещаются вместе с ее головкой, на которой расположены клетки, в жидкую среду. В виале материал сохраняется в течение 45 дней. Из этой же среды можно приготовить повторно мазок для цитологии и взять анализ в течение трех месяцев для ПЦР на определение различных штаммов ВПЧ. Жидкостная цитология имеет определенные преимущества перед традиционной (табл. 6), что подтверждено показателями чувствительности и специфичности (табл. 7).

Таблица 6

Сравнительная оценка традиционной и жидкостной цитологии

Параметры	Метод приготовления	
	традиционный	жидкостной
Количество клеток образца, направляемого в лабораторию, %	От 20 до 30	100
Сохранность клеток	Вариабельная из-за возможности высушивания образца на воздухе	Достаточная, т. к. высушивание на воздухе исключено; сроки хранения увеличены
Механическое повреждение клеток	Имеется	Исключено
Возможность приготовления дополнительных препаратов	Отсутствует	Имеется
Возможность применения дополнительных методов исследования	Отсутствует	Имеется, в частности ПЦР для определения ВПЧ
Репрезентативность образца	Не всегда	Постоянная
Количество слоев клеток в микропрепарате	Разное, в зависимости от мастерства специалиста	Монослой («тонкий» мазок)
Распределение клеточного материала в микропрепарате	Неравномерное, с наслоением клеток	Равномерное
Примеси в образце (кровь, нейтрофилы и др.) и количество неидентифицированных клеток	Присутствуют, иногда затрудняют идентификацию клеток	Снижены до минимума, количество нераспознанных клеток врачом не высокое
Визуализация клеток и структур	Определяется забором материала	Постоянно хорошая
Размер исследуемой площади мазка, мм	В среднем 50×24	10×10 , 13×20 (зависит от тестовой системы)
Длительность исследования; производительность	Стандартная; более затратная	Относительно короткая; высокая
Возможность проведения автоматического скрининга	Не всегда возможен из-за многослойного распределения клеток в препарате	Возможен всегда благодаря монослою

Таблица 7

Показатели традиционного и жидкостного методов цитологии

Показатели	Традиционный метод, %	Метод жидкостной цитологии, %
Чувствительность	34,5–89,0	71,4–95,0
Специфичность	36,0–76,9	58,0–76,2

Методика жидкостной цитологии коренным образом отличается от традиционной. Забор материала щеткой Cervex-Brush Combi осуществляется из переходной зоны, расположенной вокруг наружного зева цервикального канала. При этом во всех случаях захватывается до 1,5 см в диаметре экзоцервикс и только до 1 см по длине — слизистая цервикального канала, считая от наружного зева. Это переходная зона с метаплазированным эпителием, встречающаяся у женщин в возрасте от начала половой жизни до 45 лет. У женщин старше 45 лет, у которых переходная зона локализуется в цервикальном канале и в отдельных случаях дальше 1 см от наружного зева, мазок взять невозможно, следовательно можно пропустить предрак и РШМ, локализованные в цервикальном канале.

Правильное взятие материала для жидкостной цитологии состоит из 11 следующих друг за другом действий:

1. Материал берут до проведения мануального исследования.
2. Шейку матки обнажают в зеркалах.
3. Удаляют тампоном слизь из влагалища.
4. Для взятия образца используют только цитощетки Cervex-Brush Combi (рис. 47).

5. Выступающую часть цитощетки Cervex-Brush Combi вводят в цервикальный канал до плотного касания поверхности шейки матки всеми ее щетинками и производят забор материала (рис. 48), после чего щетку поворачивают до 6 раз по часовой стрелке.



Рис. 47. Цитощетка Cervex-Brush Combi

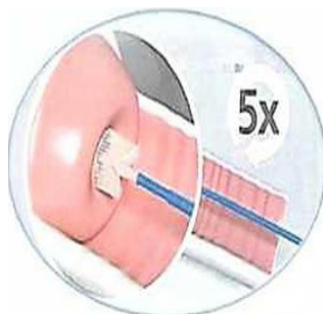


Рис. 48. Забор материала методом жидкостной цитологии

6. Аккуратно вынимают цитощетку с биоматериалом из цервикального канала.

7. Открывают крышку виалы NOVAPREP, в которой содержится специальная транспортная среда (рис. 49).

8. Щетку помещают в один из боковых сегментов внутри виалы и совершают шесть полукруговых движений с легким нажимом на мембрану.

9. Для отделения головки щетки ее цепляют за фиксатор-выступ в боковой стенке виалы и оставляют в боковом сегменте виалы (рис. 50).

10. Плотно закрывают крышку виалы с оставшейся в ней головкой цитощетки.

11. Содержимое перемешивают путем переворачивания флакона несколько раз, затем маркируют фломастером, указав номер пробы и фамилию женщины.



Рис. 49. Виала с жидкостной средой



Рис. 50. Цитощетка в виале

Образец отправляют в лабораторию, в которой находится автоматизированный процессор для приготовления и окрасивания цитологических препаратов. Процесс приготовления мазка автоматизированный и выполняется поэтапно на процессоре NOVACYT NOVAprep (Франция), использующий 2 технологии седиментации и пассивной фильтрации (рис. 51). Используемая методика позволяет выполнять ПЦР-исследование на ВПЧ и иммуноцитохимию с определением экспрессии онкобелков p16 и Ki-67.

Метод жидкостной цитологии перед традиционным имеет целый ряд преимуществ и лишь незначительное число недостатков. К последним относятся: сложная технология подготовки и окраски мазков, переход на отличные от традиционной цитологии методики, а также высокая стоимость оборудования.

Определены противопоказания, когда не следует брать анализ для жидкостной цитологии. Установлено, что мазок будет малоинформативным при взятии его ранее, чем через 48 ч после полового акта, во время менструации, в период лечения генитальной инфекции, ранее 48 ч после кольпоскопии с уксусной кислотой или раствором Люголя, после вагинального исследования, спринцевания, введения тампонов или спермицидов.



a



б



в



г



д



e

Рис. 51. Автоматизированный процесс для приготовления цитологических препаратов и окрашивания их по Папаниколау:

a — стряхивание клеток с цитощетки в фиксирующий раствор виалы; *б* — подготовка образцов для смешивания; *в* — смешивание с помощью аппарата PrepMate; *г* — центрифугирование и удаление супернатанта; *д* — приготовление тонкослойных препаратов и окрашивание по Папаниколау; *e* — препарат, готовый для работы врача-цитолога

Для подготовки к цитологическому исследованию методом жидкостной цитологии необходимо:

- сдавать анализ не ранее 5 дней после окончания менструации и не позднее, чем за 5 дней до предполагаемого начала очередной менструации;
- воздержаться от половых контактов за 1–2 дня до проведения диагностики;

- за 1–2 дня до проведения взятия мазка не принимать ванну, а для личной гигиены ограничиться душем;
- за 48 ч до анализа не проводить спринцевания, не использовать средства для интимной гигиены, спермициды, влагалищные свечи или кремы, содержащие лекарственные вещества.

Для проведения популяционного скрининга в последние годы появились рекомендации в США и Европе с учетом требований ВОЗ:

1. Американское онкологическое общество (American Cancer Society) считает целесообразным проводить взятие мазков 1 раз в год через 3 года после начала половой жизни, но не позднее 21 года.

2. Европейское руководство (European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening) рекомендует брать мазки 1 раз в 3 года, начиная с 20 лет.

В Беларуси вышел приказ № 485 от 6 апреля 2023 г. по применению инструкции «О порядке проведения скрининга рака шейки матки», согласно которой у женщин в возрасте от 30 до 60 лет следует проводить ВПЧ-тестирование, а в случае обнаружения вируса выполнять кольпоскопию с точечной биопсией. Мазки берутся с шейки матки у женщин в возрасте 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 лет, то есть 1 раз в 5 лет на наличие 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го, 66-го и 68-го. Для их идентификации используют ПЦР. Через 10 дней после забора материала ответ должен быть готов. При отрицательном ВПЧ-тесте женщина должна явиться на повторное обследование через 5 лет. При положительном ВПЧ-тесте женщину в течение четырех недель следует направить на кольпоскопию с прицельной биопсией, то есть используется национальная модификация 4-го вида популяционного скрининга, предложенного ВОЗ.

ДИАГНОСТИКА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Для определения ВПЧ используется ПЦР. Это экспериментальный метод, позволяющий добиться увеличения малых концентраций определенных фрагментов ДНК в биологическом материале. Основные принципы применения коротких искусственно синтезированных молекул ДНК (праймеров) и состав ингредиентов, входящих в смесь для получения копий ДНК, впервые были описаны Кеерре et al. в 1971 г. В 1983 г. сотрудник фирмы Cetus K. Mullis предложил новый метод, за который в 1993 г. он получил Нобелевскую премию. Суть метода заключалась в многократном копировании (амплификации) содержимого в пробирке со средой и клетками с экзо- и эндоцервикса определенных участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов (рис. 52).

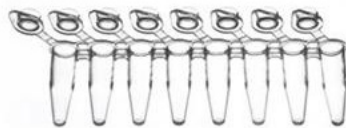


Рис. 52. Пробирки со средой, содержащей клетки с ВПЧ

ПЦР проводится в амплификаторе — приборе, в котором периодически происходит нагревание и охлаждение пробирок вместе с содержимым (рис. 53).



а



б

Рис. 53. Методика проведения ПЦР:

а — амплификатор; *б* — врач, работающий с ним

Для ПЦР в реальном времени имеются приборы, оборудованные флуоресцентным детектором. Обычно ПЦР состоит из 20–35 циклов, каждый из которых состоит из трех стадий: денатурации, отжига, элонгации.

ВАРИАНТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО СКРИНИНГА

В настоящее время в мире используется 5 вариантов популяционного скрининга РШМ. Кроме цитологического метода, представленного традиционной и жидкостной цитологией, существуют еще 4.

Второй метод популяционного скрининга состоит из комбинации *Pap*-теста и выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Еще он имеет название ко-тестирование. Как дополнительный метод выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ-метод используют в популяционном скрининге женщин старше 30 лет, а также после электроэксцизии шейки матки в случае получения атипических клеток в удаленном материале. Этот метод в качестве популяционного скрининга был одобрен еще в 2007 г. FDA. Однако дополнительное использование к цитологическому исследованию ВПЧ-теста увеличивает чувствительность этого метода популяционного скрининга только на 2 %, в связи с чем он редко применяется.

Третий метод называется тестом триажа, то есть «сортировки». Суть его заключается во взятии мазка для цитологического исследования на первом этапе, и только при наличии в мазках ASC-US и LSIL он дополняется генотипированием высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Метод рекомендуют использовать у молодых женщин для определения необходимости длительного наблюдения за ними в последующем.

Четвертый метод популяционного скрининга представлен первичным ВПЧ-исследованием, а затем, если только этот тест позитивный, следует брать мазки для цитологии. ВПЧ низкого онкогенного типа в скрининге не участвуют, определяют лишь типы высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Обнаружение при ПЦР генотипов ВПЧ 16-го и 18-го свидетельствует о высоком риске наличия у женщин цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II и CIN III). По мнению ученых, эта тактика является самой значимой для женщин старшего возраста от 30–35 лет, поскольку имеет максимальную чувствительность для выявления атипизма в клетках экзо- и эндоцервикса. В случае начала популяционного скрининга с ВПЧ-тестированием следующий этап (цитологический) требуется проводить только у 10–15 % женщин, у которых обнаружены положительные результаты ВПЧ-тестирования.

Пятый метод популяционного скрининга представлен только определением с помощью ПЦР двух типов ВПЧ — 16-го и 18-го без последующего цитологического исследования. Большинство ученых считает, что одного теста ВПЧ-генотипирования недостаточно, поэтому рекомендуется брать мазки с экзо- и эндоцервикса для цитологического исследования.

В Республике Беларусь была издана инструкция «О порядке проведения диспансеризации взрослого населения», утвержденная постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 дек. 2024 г. № 173.

В этой инструкции имеется схема проведения диспансеризации взрослого населения с целью выявления предраковых заболеваний шейки матки в зависимости от возраста. В возрасте 21–29 лет выполняется ПАП-тест 1 раз в 3 года; в 30–39 лет — ВПЧ-тест 1 раз в 6 лет; в 40–60 лет — ВПЧ-тест 1 раз в 5 лет. Определяется 14 высокоонкогенных штаммов ВПЧ (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й, 66-й и 68-й).

ТРЕТИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Этот вид медицинской профилактики состоит из целого ряда мероприятий, направленных на предупреждение или снижение смертности, улучшение качества жизни пролеченных пациентов и своевременное выявление нового злокачественного заболевания, которое может возникнуть у женщины

после лечения РШМ. В основе третичной профилактики лежит диспансерное наблюдение, которое проводится врачами-онкогинекологами в течение трех лет и акушерами-гинекологами пожизненно.

После проведения специального метода лечения РШМ рецидивы и метастазы возникают у пациентки через 6 и более месяцев. Появление злокачественного процесса в том месте, где раньше располагалась опухоль, то есть на шейке или параметральной клетчатке, называется **рецидивом**. Они бывают центральными и параметральными. В случае диагностики рака в органах, лимфатических узлах и тканях эти вторичные очаги опухоли называются **метастазами**. Последние могут появиться в любом органе женщины и иметь клиническую картину, связанную с патологией в метастатически измененных органах (рис. 54).

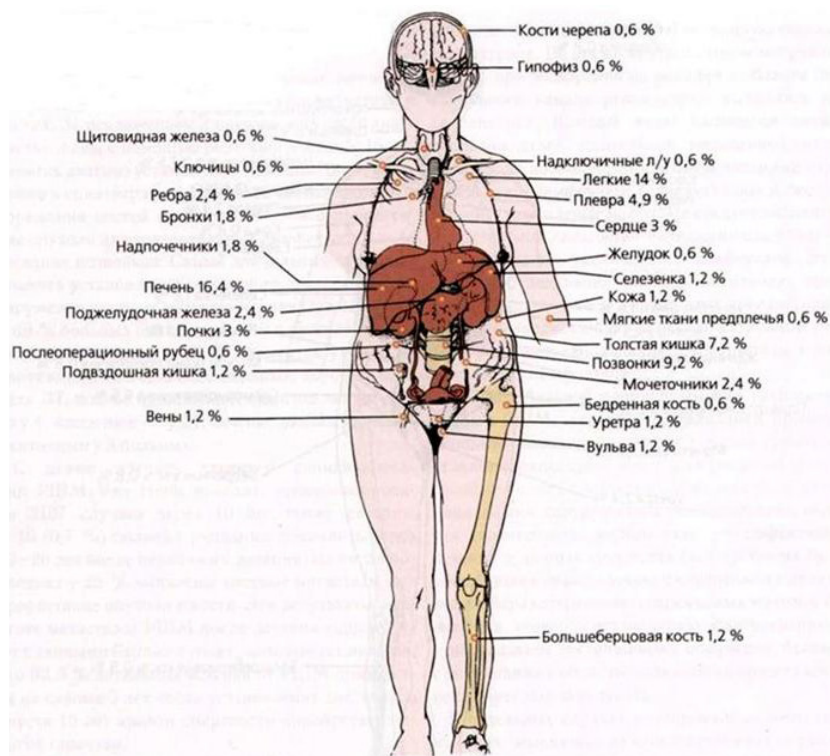


Рис. 54. Метастазы после лечения РШМ

Рецидивы и метастазы в различных органах по клинической картине отличаются друг от друга, но имеют целый ряд одинаковых симптомов. К основным симптомам, присущим большинству локализаций опухолевого процесса, которые наиболее часто встречаются, относятся:

- необъяснимая потеря веса;
- отеки на ногах;
- ночные боли в пояснице, ягодицах с иррадиацией в нижние конечности;
- серозные или кровянистые выделения из влагалища или его культи;
- увеличение левого надключичного лимфатического узла;
- боль в груди;
- одышка;
- кашель;
- кровохарканье;
- прогрессирующая обструкция мочеточников, которая может привести как к хронической, так и к острой почечной недостаточности, увеличению живота в объеме за счет асцита и лимфостаз нижних конечностей, чаще левой.

Терапия рецидивов и метастазов индивидуальная, стандартов для их лечения не существует. Используются все методы специальной терапии опухолевых заболеваний: хирургический, лучевой, химиотерапевтический, комбинированный и комплексный.

В процессе длительного диспансерного наблюдения у женщины может возникнуть вторая карцинома, так называемая полинеоплазия или первично-множественный рак. Он бывает синхронным и метакронным. В первом случае опухоль диагностируется либо одновременно с первой карциномой, либо в течение 6 мес. после обнаружения РШМ. Во втором — опухоль диагностируется через 6 мес. после выявления первого рака, более того, она может возникнуть через 20–25 лет после лечения новообразования. В табл. 8 перечислены все злокачественные опухоли, которые появляются во время и после лечения РШМ. Чаще всего встречаются такие синхронные опухоли, как рак тела матки (22,7 %), рак молочной железы (16,3 %) и рак кожи (12,6 %).

Таблица 8

Структура синхронных опухолей у женщин в Беларуси

Локализация	Тело матки	Молочная железа	Кожа	Яичники	Желудок	Мочевой пузырь	Прямая кишка, ректосигмоид	Почка	Ободочная кишка	Лейкозы	Прочие
Абс. число	54	39	30	15	15	10	9	8	7	6	46
%	22,6	16,3	12,6	6,3	6,3	4,2	3,8	3,3	2,9	2,5	19,2

Процент остальных синхронных злокачественных новообразований варьирует от 2,5 до 6,3 %.

Органы, в которых в дальнейшем возникают метакхронные опухоли, необходимо регулярно обследовать согласно национальным стандартам. Метакхронные опухоли после лечения РШМ могут появиться в различных органах. Из табл. 9 видно, что наиболее часто они диагностируются в молочной железе (14,7 %), легком (14,0 %), коже (11,6 %) и желудке (9,8 %).

Таблица 9

Структура метакхронных опухолей

Локализация	Молочная железа	Легкие	Кожа	Желудок	Ободочная кишка	Тело матки	Прямая кишка, ректосигмоид	Мочевой пузырь	Поджелудочная железа	Яичники	Почка	Прочие
Абс. число	57	54	45	38	24	20	16	14	12	12	12	83
%	14,7	14,0	11,6	9,8	6,2	5,2	4,1	3,6	3,1	3,1	3,1	21,4

На представленном ниже графике видно, что максимальное число метакхронных опухолей возникает после лечения РШМ на втором и 12-м годах наблюдения. Знание сроков возникновения полинеоплазий поможет врачу не пропустить появления второй злокачественной опухоли (рис. 55).

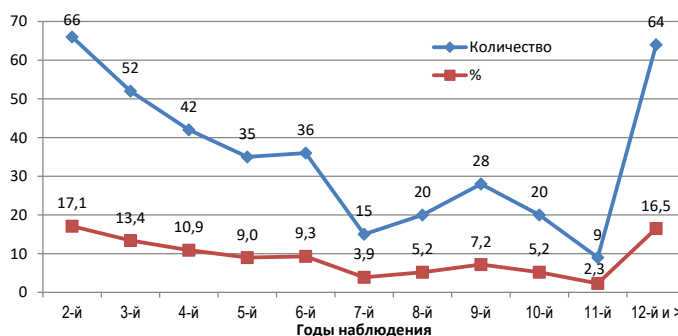


Рис. 55. Распределение метакхронных опухолей по годам с момента лечения РШМ

Анализ полученных результатов о полинеоплазиях, возникающих на фоне или после перенесенного РШМ, показал, какие опухоли могут появляться наиболее часто во время диспансерного наблюдения за пациентками.

Учитывая все вышеизложенное, следует обследовать пациенток по месту жительства после лечения по национальным стандартам для выявления у них опухолей, которые наиболее часто встречаются после специального лечения РШМ. К ним относится рак тела матки, молочной железы, легкого, кожи и желудка. Согласно диспансеризации, женщину первые 3 года следует наблюдать одновременно в онкологическом учреждении, где она лечилась, и по месту жительства. Посещение онкологического диспансера связано с тем, что в это время обычно появляются метастазы и рецидивы. Перед направлением на консультацию женщина должна быть обследована у акушера-гинеколога. Каждый раз перед посещением онкогинеколога пациентке нужно сдать общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, пройти осмотр гинеколога и выполнить КТ органов грудной клетки (1 раз в год). Первые 3 года следует посещать врача-онкогинеколога 1 раз в 3 мес., 4-й и 5-й год — 1 раз в 4 мес., 6-й год — раз в 6 мес., а затем пожизненно 1 раз в год. Начиная с 4-го года пациентки наблюдаются у врача по месту жительства.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Задача 1

Условие. Женщина 30 лет без жалоб со стороны гениталий обратилась самостоятельно к гинекологу женской консультации для обследования и взятия мазков с шейки матки.

Как называется это обследование? К какому виду медицинской профилактики относится? Какой цитологический метод в этом случае следует использовать? Какие цитощетки применяются для одного и второго методов?

Ответ. Был выполнен оппортунистический (неорганизованный) скрининг вторичной медицинской профилактики. Можно использовать ПАП-тест традиционным и жидкостным методами. В первом случае применяют две цитощетки «Юнона», берутся мазки из экзо- и эндоцервикса и наносятся на два стекла. Во втором случае — один мазок, но сразу с экзо- и эндоцервикса берется щеткой Cervex-Brush Combi, а затем ее опускают в виалу со специальной средой и передают в лабораторию.

Задача 2

Условие. Женщина обратилась к гинекологу с вопросом: что делать, чтобы ее дочь 10 лет не заболела РШМ, т. к. эта опухоль была у бабушки.

Что посоветовал врач?

Ответ. Врач рекомендовал выполнить одноразовую вакцинацию бивалентной вакциной Церварикс или Цеколин.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

У пациентки 25 лет при проведении популяционного скрининга традиционным цитологическим методом в мазках с экзо- и эндоцервикса врач в материале из цервикального канала обнаружил LSIL.

Какова дальнейшая тактика врача акушера-гинеколога? В каком случае нужно лечить этот вид легкой степени дисплазии, а когда не нужно?

Задача 2

К врачу на осмотр пришла пациентка 56 лет после операции экстирпации матки с придатками по поводу пограничной опухоли яичника, до обнаружения которой она участвовала в популяционном скрининге. Патологии в мазках с шейки матки не было. Нужно ли ей брать мазки с культи влагалища? Почему? Уточните временной интервал обследования в данном случае.

Задача 3

Женщина обратилась к врачу акушеру-гинекологу по настоянию мужа, т. к. у него на половом члене появились кандиломы. При осмотре патологии на экзоцервиксе не обнаружено. Выполнили цитологическое исследование с шейки матки и цервикального канала, изменений также не было, после чего были взяты мазки на ППЦ. Обнаружен ВПЧ в эндоцервиксе. Какие вирусы обнаружены? К какой группе они относятся? Кто из партнеров должен лечиться, а кто может продолжать наблюдение?

Задача 4

У женщины 25 лет появились контактные кровянистые выделения из половых путей. В цитологических мазках, взятых из шейки матки и цервикального канала, в последнем обнаружены раковые клетки. Диагноз РШМ IA2 стадии верифицирован путем выскабливания слизистой цервикального канала. У пациентки в анамнезе — язвенная болезнь желудка, которая проявляется болями в эпигастральной области и низким содержанием гемоглобина в крови, несмотря на длительное ее лечение.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения.

Задача 5

Женщина 52 лет жалуется на водянистые выделения из половых путей в постменопаузе, которые длятся 3 мес. Месяц назад обнаружила, что на коже левой голени изменилось пигментное пятно: выросло в размерах и вокруг него появилась гиперемия.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения.

Задача 6

Женщина 59 лет пришла на профилактический осмотр к гинекологу. После взятия мазка для цитологического исследования из экзо- и эндоцервикса раковые клетки обнаружены на влажной части шейки матки. Выполнена кольпоскопия, взята прицельная биопсия. В биоптате обнаружен микроинвазивный рак. Диагноз — РШМ IA2 стадии. Учитывая возраст женщины и наличие миомы матки, выполнена гистерэктомия I типа с придатками. Через 2 мес. у пациентки появились боли при мочеиспускании и кровь в моче.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения.

Задача 7

У женщины 43 лет появились ациклические кровянистые выделения из половых путей. При обследовании гинеколог обнаружил: шейка плотная, гипертрофирована, при дотрагивании — кровоточит. В параметральной клетчатке с обеих сторон — инфильтрация до стенок таза. В соскобе из цервикального канала — железистый рак (аденокарцинома).

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения. Какое лечение необходимо назначить?

Задача 8

У пациентки 63 лет в постменопаузе появились кровянистые выделения после полового акта. При обследовании обнаружена экзофитная опухоль на шейке матки. В параметральной клетчатке слева — инфильтрат, достигающий до костей таза. При гистологическом исследовании биоптата с шейки матки — плоскоклеточный рак.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения. Какое лечение следует назначить?

Задача 9

У женщины 60 лет началось кровотечение из половых путей (у гинеколога не была 10 лет), в связи с чем она госпитализирована в гинекологическое отделение. При осмотре обнаружена кратерообразная опухоль на месте ранее расположенной шейки, из которой струйкой вытекает алая кровь. В параметриях с обеих сторон большие опухолевые инфильтраты, достигающие до

стенок таза. Влагалище инфильтрировано опухолью до середины. Тампон врача пропитывается кровью через 2 ч.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения. Какое лечение следует назначить?

Задача 10

Женщина 42 лет жалуется на кровянистые выделения между месячными, контактные кровянистые выделения из половых путей, ночные боли в пояснице с иррадиацией в левую ногу, слабость. В общем анализе крови низкий уровень гемоглобина и повышенная СОЭ.

Поставьте предварительный диагноз и проведите дополнительное обследование для его уточнения. Какое лечение следует назначить?

Задача 11

Девочку 10 лет мама привела для выполнения вакцинации против РШМ.

Какую вакцину ей надо вводить, по какой схеме, какие могут быть осложнения у ребенка?

Задача 12

Женщина пришла на прием к гинекологу и рассказала, что она год назад лечилась в онкологическом диспансере по поводу РШМ IА стадии. У нее есть дочь 9 лет и она хочет спасти ее от этого злокачественного заболевания.

Какую из трех медицинских профилактик использовать? Перечислите вакцины, которые способны предотвратить развитие заболевания. Что надо назначить 9-летней девочке?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. Частная онкология / А. В. Прохоров, Ю. Е. Демидчик, Т. А. Корень [и др.] ; под ред. А. В. Прохорова. – Минск : Новое знание, 2019. – Ч. 2. – 480 с. : ил.
2. *Руководство по онкологии* : в 2 т. / под общ. ред. О. Г. Суконко. – Минск : Беларус. энцыклап. імя Брукуі, 2016. – Т. 2. – 440 с. : ил.
3. *Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований* / под. ред. О. Г. Суконко, С. А. Красный. – Минск, 2019. – 613 с.

Дополнительная

4. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция* : руководство для практикующих врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М. : Status praesens, 2014. – 832 с.
5. *Рак шейки матки* / под ред. И. В. Берлева, А. Ф. Урманчеевой ; RSGO (Росс. общество гинекологов-онкологов). – СПб. : Эко-Вектор, 2018. – 437 с. : ил.
6. *Популяционный скрининг рака шейки матки* : учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова, П. С. Русакевич, И. А. Косенко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2022. – 59 с.
7. *Шелкович, С. Е. Рак шейки матки* : учеб.-метод. пособие / С. Е. Шелкович, Т. М. Литвинова, О. П. Матылевич. – Минск : БелМАПО, 2022. – 35 с.
8. *Русакевич, П. С. Скрининг и диагностика предрака и рака шейки матки. Клиническая интерпретация цитологического мазка по Папаниколау (жидкостная технология BDSurePath™) и иммуноцитохимическая оценка маркеров пролиферации в мето-дике «CINtec®Plus»* : учеб.-метод. пособие / П. С. Русакевич, Д. В. Бурьяк. – Минск : БелМАПО, 2020. – 70 с.
9. *Русакевич, П. С. Цервикальная эктопия и зона трансформации с позиции профи-лактики рака шейки матки* : пособие для врачей / П. С. Русакевич. – Минск : Никтаграфикс Плюс, 2020. – 568 с.
10. *Онкогинекология: введение в специальность и клинические решения* / А. Г. Солопова, В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. В. Блинов. – М. : Медицинское инфор-мационное агентство, 2022. – С. 360–406.
11. *Вакцины против вируса папилломы человека: документ с изложением позиции ВОЗ (обновление 2022 г.)* / Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2020. – Т. 97. – № 50. – С. 645–672.
12. *Updates on HPV Vaccination Ojone* / Illah and Adeola Olaitan // *Diagnostics*. – 2023. – № 13. – Р. 1–22.
13. *О борьбе с коррупцией* : закон Респ. Беларусь от 15 июля 2015 № 305-3 // ЭТАЛОН: информационно-поисковая система (дата обращения: 21.11.2024).
14. *О здравоохранении* : закон Респ. Беларусь от 18 июня 1993 № 2435. – XII: с изм. и доп. // ЭТАЛОН: информационно-поисковая система (дата обращения: 10.12.2024).
15. *Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демогра-фическая безопасность Республики Беларусь на 2016–2020 годы»* : утв. постановлением Совета Министров Респ. Беларусь от 14 марта 2016 № 200 // ЭТАЛОН: информационно-поисковая система (дата обращения: 10.12.2024).
16. *«Инструкция о порядке проведения скрининга рака шейки матки»* : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 апр. 2023 № 485 // ЭТАЛОН: информационно-поисковая система (дата обращения: 15.12.2024).
17. *О порядке проведения диспансеризации взрослого населения* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16 дек. 2024 № 173 // ЭТАЛОН: информационно-поисковая система (дата обращения: 17.12.2024).

ОБРАЗЕЦ НАПРАВЛЕНИЯ НА ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ПАП-ТЕСТ)

Приложение 5
к Инструкции о порядке
проведения скрининга
рака шейки матки

Направление на цитологическое исследование (Пап-тест)

Наименование организации здравоохранения _____
(наименование организации
здравоохранения, наименование
отделения, направившего
материал на исследование)

Фамилия, собственное имя, отчество женщины _____

Число, месяц, год рождения _____

Идентификационный номер _____

Адрес места жительства: _____

область _____

район _____

город (пгт) _____

село (деревня) _____

проспект / улица / переулок / проезд _____, дом _____

корпус _____, квартира _____.

Материал взят из (нужное подчеркнуть): влагалище, эктоцервикс, эндоцервикс, комбищеткой,
при кульдоцентезе, жидкость из малого таза, асцитическая жидкость, другое:

Дата взятия материала _____.

Цель исследования (нужное подчеркнуть): скрининг, обследование

Клинические данные (нужное подчеркнуть или дополнить):

дата начала менструального цикла _____.

постменопауза _____ лет,

пременопауза, беременность _____ недель.

лактация _____ месяцев.

Предыдущие цитологические исследования (номер, дата, результат):

Проведенное лечение, сроки окончания: _____

Прием гормональных препаратов: нет/да (название, сроки)

Клинический диагноз (нужное подчеркнуть или дополнить):

клинически здорова, воспаление (уточнить локализацию) влагалища, эктоцервикса, эндоцервикса,
придатков, эндометрия, другое _____,

эктопия шейки матки, полип эндоцервикса/эндометрия, маточное кровотечение, подозрение на рак
LSIL, HSIL (CIN II), HSIL (CIN III) C-r in situ _____.

Врач, направивший материал на исследование _____

«___» _____ 20__г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	6
Особенности строения шейки матки	7
Общие сведения о раке шейки матки и методах его медицинской профилактики	9
Эпидемиология рака шейки матки	11
Этиология рака шейки матки	16
Патогенез рака шейки матки	20
Симптомы рака шейки матки	23
Диагностика рака шейки матки	24
Лечение рака шейки матки	31
Медицинская профилактика рака шейки матки	36
Первичная профилактика рака шейки матки	37
Вакцинация	37
Вторичная профилактика рака шейки матки	44
Цитологический скрининг	46
Метод жидкостной цитологии	52
Диагностика вируса папилломы человека	57
Варианты популяционного скрининга	58
Третичная профилактика рака шейки матки	59
Самоконтроль усвоения темы	63
Эталоны решения задач	63
Ситуационные задачи	64
Список использованной литературы	67
Приложение	68

Учебное издание

Литвинова Татьяна Михайловна
Жуковец Александр Геннадьевич
Русакевич Петр Сергеевич и др.

МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Жуковец
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 28.02.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 4,18. Уч.-изд. л. 3,52. Тираж 30 экз. Заказ 145.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.